

Aus dem Universitätsklinikum Steglitz der Freien Universität
Berlin, Medizinische Klinik und Poliklinik, Abteilung für
Innere Medizin mit Schwerpunkt Endokrinologie,
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. med. W. Oelkers

Veränderungen der spontanen 24 Stunden Sekretion von STH,
Prolactin und Cortisol im apallischen Syndrom

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Martin Kroll

Wuppertal

1984

Referent: Professor Doktor med. H. J. Quabbe

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. med. D. Schmidt

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin.

Promotion am: 4.6.1984

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1. VORWORT

1

2. EINLEITUNG

1

2.1. Die Bedeutung der Ernährung für den menschlichen Organismus

1

2.1.1. Die Ernährung

1

2.1.2. Die Ernährung des Kindes

1

2.1.3. Die Ernährung des Erwachsenen

2

2.2. Die Bedeutung der Ernährung für den menschlichen Organismus

2

2.2.1. Die Ernährung

2

2.2.2. Die Ernährung des Kindes

2

2.2.3. Die Ernährung des Erwachsenen

2

2.3. Die Bedeutung der Ernährung für den menschlichen Organismus

2

2.3.1. Die Ernährung

2

2.3.2. Die Ernährung des Kindes

2

2.3.3. Die Ernährung des Erwachsenen

2

3. MEINEN ELTERN GEWIDMET

2

3.1. Die Ernährung

2

3.1.1. Die Ernährung des Kindes

2

3.1.2. Die Ernährung des Erwachsenen

2

3.1.3. Die Ernährung des Kindes

2

3.1.4. Die Ernährung des Erwachsenen

2

3.1.5. Die Ernährung des Kindes

2

3.1.6. Die Ernährung des Erwachsenen

2

3.2. Die Ernährung

2

3.2.1. Die Ernährung

2

3.2.2. Die Ernährung

2

3.2.3. Die Ernährung

2

3.2.4. Die Ernährung

2

3.2.5. Die Ernährung

2

3.3. Die Ernährung

2

3.3.1. Die Ernährung

2

3.3.2. Die Ernährung

2

3.3.3. Die Ernährung

2

3.3.4. Die Ernährung

2

3.3.5. Die Ernährung

2

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. VERWENDETE ABKÜRZUNGEN	4
2. <u>EINLEITUNG</u>	5
2.1. Die 24-Stunden-Rhythmik der Hormonsekretion beim Gesunden	6
2.1.1. STH-Rhythmik	
2.1.2. Prolactin-Rhythmik	7
2.1.3. Cortisol-Rhythmik	8
2.2. Ergebnisse der Rhythmusforschung	9
2.3. Zusammenfassung	11
2.4. Zur Klinik des apallischen Syndroms	12
2.5. Entstehung und Morphologie des apallischen Syndroms	14
2.6. Verlauf und Prognose des Syndroms	
2.7. Fragestellung	15
3. <u>METHODIK</u>	16
3.1. Patientenpopulation	
3.2. Versuchsaufbau	19
3.3. Das Elektroencephalogramm	20
3.4. Die Hormonbestimmung	
3.4.1. Die Bestimmung von STH	
3.4.2. Die Bestimmung von Prolactin	21
3.4.3. Die Bestimmung von Cortisol	
4. <u>ERGEBNISSE</u>	22
4.1. STH	
4.2. Prolactin	28
4.3. Cortisol	31
5. <u>DISKUSSION</u>	34
5.1. Problemstellung	
5.2. Methodik	35
5.3. Ergebnisse	37
5.3.1. STH	
5.3.2. Prolactin	39

5.3.3.	Cortisol	41
6.	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	43
7.	<u>ANHANG</u>	44
7.1.	Anamnesen und Befunde der Patienten	
7.2.	EEG-Befunde und Hormonsekretion der Patienten	50
7.3.	Abbildungen der Sekretionsverläufe der Apalliker und der EEG-Daten und Sekretionsverläufe der Kontrollpersonen	70
8.	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	

1. VERWENDETE ABKÜRZUNGEN

CT	Computertomogramm des Schädels
EEG	Elektroencephalogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrooculogramm
MER	Muskeleigenreflexe
PRL	Prolactin
REM	Rapid eye movement (Schlafphase)
SD	Standard deviation - Standardabweichung
SEM	Standard error of the mean - Standardabweichung des Mittelwertes
SWS	Slow wave sleep (Stadium 3 und 4 des Schlafes)
STH	Somatotropes Hormon - Wachstumshormon - growth hormone - GH
ZNS	Zentralnervensystem

2. EINLEITUNG

Im Rahmen protrahierter Bewußtseinsstörungen verschiedener Ätiologie kann beim Menschen ein sogenanntes apallisches Syndrom auftreten. In diesem Zustand sind die corticalen Einflüsse auf mannigfaltige Funktionen im menschlichen Körper ausgeschaltet oder doch zumindest sehr stark eingeschränkt. Da bekannt ist, daß extrahypothalamische Strukturen einen Einfluß auf die Hypophyse haben können, liegt die Frage nahe, inwieweit eine Störung der corticalen Funktionen einen Einfluß auf die Hypophysenhormone STH, PRL und Cortisol hat. Welchen Einfluß hat darüber hinaus das im apallischen Syndrom erhaltene Schlaf-Wachsystem auf Rhythmik und Sekretion? Daß Veränderungen des Hormonhaushaltes wahrscheinlich sind, stellten Ch. und F. Scharfetter bereits 1968 fest (84). Durch systematische Untersuchungen wurden Veränderungen der Spontansekretion von STH, PRL und Cortisol im 24-Stunden-Verlauf im apallischen Syndrom bisher jedoch nicht bewiesen. Lediglich in zwei Arbeiten wurden bisher solche Veränderungen im apallischen Syndrom untersucht. Nocke-Finck et al. (61) berichteten 1978 in einem Abstract über die Sekretion von Cortisol und STH bei drei Patienten im apallischen Syndrom. Sie fanden bei diesen Patienten, daß der circadiane Cortisolrhythmus aufgehoben war. Die Sekretion variierte erheblich. Beim STH zeigten sich deutliche Abweichungen bei den untersuchten Apallikern gegenüber Gesunden. Die STH-Peaks seien in dieser Untersuchung von unterschiedlicher Amplitude und Frequenz gewesen.

Ratge et al. (77) fanden 1982 in einer Studie über den circadianen Rhythmus der Katecholamine, des Cortisols und des Prolactins bei 6 Patienten mit einem apallischen Syndrom, daß der PRL-Rhythmus bei allen Patienten aufgehoben war. Prolactin- und Cortisolkonzentrationen fluk-

tuerten erheblich und waren deutlich erhöht. Nur bei zwei Patienten war ein Cortisolrhythmus erkennbar, jedoch mit verringerter Amplitude und einem plateauartigen Maximum.

Doch bevor näher auf das apallische Syndrom eingegangen wird, soll zum Verständnis der Abweichungen der Spontansekretion von STH, PRL und Cortisol im apallischen Syndrom die 24-Stunden-Rhythmik dieser Hormone beim gesunden Menschen dargestellt werden.

2.1. Die 24-Stunden-Rhythmik der Hormonsekretion beim Gesunden

2.1.1. STH-Rhythmik

Erst seit 1963 wurde durch die Entwicklung eines Radioimmunoassays (28) die Möglichkeit geschaffen, genauere Aussagen über die Sekretion von STH zu machen. Über das anatomische Korrelat der Schlaf-STH Sekretionsbeziehung sind die Kenntnisse bis heute sehr gering.

Während der letzten 15 Jahre wurde gesichert, daß die Sekretion des STH aus der Hypophyse pulsatil erfolgt. Unter normalen Schlaf-Wach-Bedingungen wird STH hauptsächlich in den ersten zwei Stunden des Schlafens sezerniert. Die STH-Freisetzung ist zeitlich an den Schlafbeginn gekoppelt (35, 68, 75, 76, 83, 86). Wurden EEG-Aufzeichnungen während Untersuchungen der nächtlichen STH-Sekretion gemacht, fand man, daß eine Sekretionsepisode regelmäßig während der ersten SWS-Phase auftritt und, wenn auch weniger regelmäßig, während folgender SWS-Phasen weitere Sekretionsepisoden (35, 68, 83, 86). Bei völligem Schlafentzug fehlt auch die STH-Freisetzung (87).

Zu einem Anstieg der STH-Sekretion führen Stimuli wie Hunger, körperliche Betätigung, Zuführung bestimmter Aminosäuren (13), Venenpunktionen (33) und emotionaler Streß (29). Eine Altersabhängigkeit der spontanen STH-Sekretion zeigten Finkelstein et al. (21). Bei Erwachsenen (21-41 Jahre) finden sich entgegen den Ergebnissen bei Kindern STH-Sekretionen auch während des Tages, und die Sekretionsdauer steigt an. Im höheren Alter (42-62 Jahre) scheint die Gesamtmenge sezernierten STHs während 24 Stunden abzusinken.

2.1.2. PRL-Rhythmik

Die Entwicklung eines Radioimmunoassays für menschliches PRL von Hwang et al. (38) machte die Untersuchung der 24-Stunden-Rhythmik des PRL möglich. Sassin et al. (81, 82) und Nokin et al. (62) wiesen als erste signifikante Unterschiede in der PRL-Plasmakonzentration in der Nacht und am Tage nach. Es zeigte sich, daß das PRL seine höchste Konzentration während der nächtlichen Schlafperiode und die niedrigste während der Wachperiode hat. Der PRL-Anstieg begann 60-90 Minuten nach Schlafbeginn und erreichte sein erstes Maximum 30 Minuten später. Diesem ersten Anstieg folgten weitere Sekretionsepisoden mit wachsender PRL-Konzentration in den restlichen Schlafstunden. Die Maximalkonzentration wurde zwischen 5 und 7 Uhr morgens erreicht. Während der Aufwachphase kam es zu einem rapiden Abfall der Plasmakonzentration. Das Minimum wurde zwischen 10 und 12 Uhr erreicht. Auch während der Wachphasen kam es zu Sekretionsepisoden mit allerdings niedrigeren Konzentrationen (73, 81, 82). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen einzelnen Schlafphasen und PRL-Peaks

konnte nicht gefunden werden (11, 81, 82).

Die mittleren PRL-Konzentrationen pro 24 Stunden lagen in den Untersuchungen von Sassin et al. (81, 82) zwischen 5,0 und 25,8 ng/ml.

Eine Beziehung zwischen der beschriebenen PRL-Sekretion und der STH-Rhythmik konnte nicht gefunden werden, weder im Beginn, noch in der Dauer des Hormonanstieges (82, 87). Parker et al. (67) zeigten, daß bei fehlendem Schlaf auch der PRL-Anstieg fehlt. Zusätzlich zu den schlafbezogenen Peaks wurde von Sassin et al. und von Weitzman et al. (87) ein Anstieg der PRL-Konzentration zwischen 18 und 22 Uhr gefunden. Die Beziehung zwischen episodischen Variationen des Plasma PRL und REM-non-REM Perioden (66) wurde 1982 von van Cauter et al. (11) als ein Artefakt nachgewiesen.

Im Zusammenhang mit Streß kommt es zu einer Erhöhung der PRL-Sekretion (23).

2.1.3. Cortisol-Rhythmik

Aschoff schreibt 1978 (4): "Der Tagesgang des Cortisols im Plasma ist ein Musterfall circadianer Rhythmik, sowohl hinsichtlich seiner Schwingungsbreite (= Differenz zwischen dem circadianen Maximum und Minimum) wie seiner relativen Unabhängigkeit vom Schlaf-Wach-Rhythmus." In dieser circadianen Rhythmik hat die Cortisol-Plasmakonzentration ihr Maximum mit 150-200 ng/ml am frühen Morgen und ihr Minimum mit weniger als 50 ng/ml am späten Abend.

In ähnlicher Weise wurde der Cortisolrhythmus auch von anderen Autoren beschrieben (2, 20, 32, 45, 79, 87, 88).

Weitzman et al. (87, 88) teilten diesen konstanten Rhythmus in vier Phasen ein:

- 1.) Eine Periode der sogenannten "minimal secretory activity", beginnend ca. 4 Stunden vor und endend ca. 3 Stunden nach dem Lichtlöschen (ca. 19-2⁰⁰ Uhr).
- 2.) Die einleitende nächtliche Sekretionsperiode mit einer Dauer von ca. 3 Stunden. Sie erscheint zwischen 3. und 5. Schlafstunde (ca. 2-5 Uhr).
- 3.) Die Hauptsekretionsphase, auftretend zwischen 6. und 8. Schlafstunde und 1. Wachstunde (ca. 5-9 Uhr).
- 4.) Eine zwischenzeitliche Wach-Sekretionsaktivität zwischen der 2. Wachstunde und der 5. Stunde vor Schlafbeginn (ca. 9-19 Uhr).

Laisi et al. (53) wie auch Weitzman et al. (87) weisen darauf hin, daß zwischen Testpersonen in Ruhe und solchen in normaler Tagesaktivität ein signifikanter Unterschied in der Konzentration des sezernierten Cortisols besteht (Ruhe 72 ± 11 ng/ml, Aktivität 107 ± 11 ng/ml), wobei die Vigilanz allerdings keinen Einfluß auf den Plasma-Cortisolspiegel hatte (53).

2.2. Ergebnisse der Rhythmusforschung

Auf die Tatsache, daß über die Hormonsekretion steuernde extrahypothalamische ZNS-Strukturen relativ wenig bekannt ist, wurde bereits oben hingewiesen. An dieser Stelle werden daher Arbeiten zusammengefaßt, die sich mit der Rhythmusforschung beschäftigen. Pentelenyi et al. (70) fanden heraus, daß bei komatösen Patienten sowohl beim Cortisol als auch beim STH initial hohe Plasmaspiegel auftraten. Okuyama et al. (63) berichteten über das Erhaltenbleiben der circadianen Rhythmik des Cortisols im

prolongierten Koma, was von einigen Autoren synonym mit dem Begriff des apallischen Syndroms verwandt wird, bei gleichzeitigem Wechsel von Schlaf- und Wachphasen bei den Patienten in einem Rhythmus von 30 Minuten bis zu zwei Stunden, sowohl bei Tag als auch bei Nacht. Sie fanden gleichzeitig eine verringerte Sekretionsamplitude des Cortisols zwischen Minimal- und Maximalspiegeln. Sack et al. (80) fanden ebenfalls einen erhaltenen Cortisol-Tagesrhythmus bei Patienten mit prolongiertem Koma. Prolactin- und STH-Serumbasalspiegel lagen im Normbereich. Anatomische Läsionen, die die hypothalamisch-hypophysäre Beziehung stören, einschließlich Stieldurchtrennungen und Hypophysen-, Hypothalamustumoren, können eine Depression von STH und einen Anstieg von PRL verursachen (22, 23). Dabei findet sich kein Schlafanstieg des PRL, die PRL-Plasmakonzentrationen sind erhöht und zeigen episodische Sekretionsmuster (87).

Weitere Arbeiten liegen hauptsächlich über Ratten und Affen vor, bei denen die hypothalamisch-hypophysiotropen Regionen komplett oder inkomplett von allen neuralen Afferenzen getrennt wurden, spezielle Kerne (der ventromediale hypothalamische Kern) der hypophysiotropen Region zerstört, mediale und laterale Kerne des Septum pellucidum zerstört wurden oder die Amygdala elektrisch stimuliert wurde.

Bei der Ratte fand sich nach kompletter Deafferenzierung aller neuraler Einflüsse auf die hypothalamisch-hypophysiotrope Region eine aufrechterhaltene basale Hypophysen-STH-Sekretion (30, 31, 44).

Die Zerstörung des ventromedialen hypothalamischen Kerns hob die rhythmische STH-Sekretion in 5 von 7 Fällen total auf (55, 56).

Bei Zerstörung der medialen und lateralen Kerne des Septum pellucidum (85) änderte sich der Tagesrhythmus des STH bei den operierten Ratten nicht.

Auf Streßreize kam es sowohl bei den Operierten als auch bei den Nicht-operierten zu einem signifikanten Abfall. Lediglich das Ausmaß der Streßantwort war bei den operierten Ratten stärker. Bei Corticosteron ergab sich das gleiche Verhalten, nur kam es statt zu einem Abfall zu einem Anstieg nach Streß.

Bei Affen, die allerdings in ihrem Sekretionsmuster beim STH kaum mit Menschen vergleichbar sind (74), fluktuierete die basale STH-Sekretion nach kompletter Unterbrechung des mediobasalen Hypothalamus stark. Elektrische Stimulation der Amygdalakerne (18) ließ einen prompten und starken STH-Anstieg folgen. Die Antwort des STH entsprach der des Cortisols und ging ihr leicht voraus. Stimulation der temporalen Spitze des Hippocampus, gerade hinter der Amygdala, verursachte weder einen STH- noch einen Cortisolanstieg. Die STH-Antwort schien stärker bei posteriorer als bei anteriorer Amygdalastimulation.

2.3. Zusammenfassung

Zusammenfassend ergibt sich bei der Sekretion von STH, PRL und Cortisol folgendes:

Die STH-Sekretion erfolgt pulsatil und ist in ihrer Hauptsekretion an den Schlafbeginn gekoppelt.

Sekretionsdauer, -frequenz und -menge sind altersabhängig. Streß bedingt einen Anstieg des STH.

In den bisher vorliegenden Berichten kommt es im apalischen Syndrom zu deutlichen Abweichungen von der beschriebenen STH-Sekretion, während die Basalspiegel normal bleiben.

Prolactin wird pulsatil ausgeschüttet, während des nächtlichen Schlafes kommt es zu einem deutlichen Anstieg der Sekretion. Die höchsten Plasmakonzentrationen werden am frühen Morgen, die niedrigsten gegen Mittag gefunden. Zusammenhänge zwischen einzelnen

Schlafphasen und PRL-Peaks existieren nicht. Streß führt zu einer gesteigerten PRL-Sekretion. Im prolongierten Koma finden sich normale PRL-Serumbasalspiegel. Der Prolactinrhythmus im apallischen Syndrom ist aufgehoben. Cortisol wird in einem circadianen Rhythmus mit Maximum am frühen Morgen und Minimum am späten Abend sezerniert. Es lassen sich verschiedene Sekretionsperioden einteilen. Streß bedingt einen Cortisolanstieg. Sekretionsstudien im apallischen Syndrom bzw. prolongierten Koma ergaben bisher widersprüchliche Ergebnisse.

2.4. Zur Klinik des apallischen Syndroms

Zuerst beschrieben wurde das apallische Syndrom von Kretschmer im Jahre 1940 (43). Weitere Arbeiten folgten (9, 15, 25, 27, 42, 50, 52, 84). Weitgehend synonym mit dem apallischen Syndrom werden die Begriffe Coma vigilie, Coma prolonge und akinetischer Mutismus verwandt. Definitorische Voraussetzung für ein apallisches Syndrom ist (43) die Erweckbarkeit des Patienten (vor allem durch akustische Reize), ohne daß er zugleich das "Bewußtsein", also die aktive Anteilnahme an der Umwelt erlangt. Der Hirnstamm kann weitgehend funktionsfähig sein, da es sich beim apallischen Syndrom nach Kretschmer lediglich um eine funktionelle Abkoppelung des Hirnstamms vom Hirnmantel handelt. Unter dem Begriff Hirnstamm werden nach Duus (17) im allgemeinen Medulla oblongata, Pons mit seinem dorsalen, als Tegmentum bezeichneten, und basilären (pars ventralis pontis) Anteil sowie das Mesenzephalon mit den 4 Strukturanteilen Tektum mit den corpora quadrigemina, Tegmentum zwischen substantia nigra und Tektum, substantia nigra (Bestandteil des extrapyramidalen Systems) und Crus cerebri verstanden. Die Formatio reticularis, das System, das eine bedeutende Rolle für

den Zustand der Bewußtseinslage, eines aufmerksamen Wachzustandes und den Schlaf-Wach-Rhythmus spielt, durchzieht als Netzwerk den Hirnstamm und füllt die Bereiche zwischen Hirnnervenkernen, Olive und auf- und absteigenden Bahnen aus.

Die Abkoppelung des Hirnstamms vom Hirnmantel zeigt sich in einem klinisch nur am Augenöffnen und -schließen erkennbaren Schlaf-Wach-Wechsel ohne elektrobiologisch normale, jedoch gegeneinander abgrenzbare Schlafmuster (10).

Das EEG ist unterschiedlich schwer allgemeinverändert. Im allgemeinen findet sich eine Spannungsverminderung oder sogar Auslöschung der Alpha-Tätigkeit, man findet langsame, unregelmäßige Delta-Wellen mit mehr oder weniger periodischen Komplexen steiler Wellen mit langsamen Nachschwankungen (9, 41, 49).

Butenuth und Kubicki berichten, daß bei ihren Untersuchungen in schweren Fällen nur ein einziges elektroencephalographisches Schlafmuster ohne Differenzierungsmöglichkeiten in einzelne Stadien bestand.

In allen Fällen war das Schlafmuster frequenter (um 5/sec) als die oben beschriebene Delta-Wachaktivität (9).

Die Spontanatmung sowie bestimmte vegetative Elementarfunktionen, wie etwa das Schlucken, bleiben bei Patienten im apallischen Syndrom erhalten bzw. sind wieder hergestellt. Sie besitzen eine ausreichende Kreislaufregulation. Bei Manipulationen, z.B. beim Umbetten und bei Ernährung, kommt es allerdings häufig zu vegetativen Symptomen wie Blutdrucksteigerung, Tachycardie, Erröten und Schwitzen. Schmerzreize führen nicht zu gezielten Abwehrbewegungen, sondern nur zu Reflexsynergien (Beuge-, Streckbewegungen). Daneben treten die bekannten frühen Primitivreflexe wie Saug- und Greifreflexe hervor.

2.5. Entstehung und Morphologie des apallischen Syndroms

Pathogenetisch entsteht das apallische Syndrom als eine Folge schwerster cerebraler Schädigungen.

Als Ursache kommen in Betracht: Traumata, Hypoxie, Kreislaufversagen, metabolisches Koma, Encephalitis und anderes, z.B. Folgezustände schwerster sub-arachnoidaler Blutungen und Endzustände bei Tumoren, Leukodystrophien, Speicherkrankheiten, seniler Atrophie u.a. (25, 41, 42, 84).

Die neuropathologischen Substrate des traumatischen apallischen Syndroms lassen sich zweckmäßigerweise am ehesten einteilen in "primäre traumatische" und "sekundäre traumatische Schädigungen", die sich in ihren Folgen summieren.

Als primäre Schädigungen sieht man Quetschungsherde der Rinde, Zerreißen der Marksubstanz, Stammganglienblutungen und -kontusionen, seltener Markblutungen und die fast obligatorischen Balkenläsionen (39, 41). Das Schwergewicht der Schädigungen allerdings liegt oft bei den sekundären traumatischen Schädigungen, die hauptsächlich als Folgen cerebraler und peripherer Kreislaufstörungen, des posttraumatischen Hirnödems mit konsekutiver transtentorieller Herniation entstehen. Morphologisch handelt es sich um diffuse und fokale Marknekrosen bis zur diffusen Hirnatrophie, Balkenläsionen (hämorrhagische und ischämische Nekrosen), in 50 % mit Stammganglienschäden verbunden und Hirnstammläsionen (Druckschädigung durch Herniation) (39, 40, 41).

2.6. Verlauf und Prognose des Syndroms

Die Prognose und der Verlauf des apallischen Syndroms sind nicht immer infaust, hängen allerdings von dem Ausmaß der primären und sekundären Hirnschädigungen ab.

Versterben die Patienten nicht an einem fortschreitenden Marasmus, Herz- oder Kreislaufaffektionen, oder bakteriellen Infekten, besonders der Luftwege, können partielle Restitutionen corticaler Leistungen erzielt werden. Es treten im Rückbildungsverlauf zunächst Primitivreflexe auf, bei denen drei orale Mechanismen differenzierbar sind:

- spontane, wie Kauen oder das seltenere leerlaufende "Brustsuchen" mit pendelnden Kopf- und Saugbewegungen,
- exterozeptive, taktil, optisch oder akustisch auflösbare Mechanismen wie Aufsperrern des Mundes, mitunter schon bei nicht oraler oder perioraler Berührung, oder die kombinierte Zuwendung von Kopf, Mund und Augen, oft mit dem Versuch, den Reizgegenstand oral zu erfassen,
- propriozeptive, wie den Bulldogreflex infolge Masseterdehnung durch Herabdrücken des Unterkiefers.

Gelegentlich können teilweise Reaktionsfähigkeiten wie das Kauen und Schlucken beim Füttern, Affektäußerungen wie Weinen oder Erschrecken, Zugänglichkeit auf Anreden und Handgeben und eine beschränkte Bewegungsfähigkeit wiedergewonnen werden. Die möglichen Leistungen können bei sicherlich immer vorhandener Aspontaneität bis zur Resozialisierung im Rahmen eines "stationären hirnorganischen Defektsyndroms" gehen (26, 27, 42, 84).

2.7. Fragestellung

Die unter 2.4. dargestellten Befunde legen nahe, daß Patienten mit einem apallischen Syndrom geeignet sind, corticale Einflüsse auf das Sekretionsmuster von Hormonen zu untersuchen. Nachdem der Zusammenhang zwischen Schlaf, einzelnen Schlafphasen und der Sekretion von STH und PRL bzw. die circadiane Rhythmik des

Cortisols gesichert sind, liegt es nahe, bei der durch das apallische Syndrom veränderten Schlaf-Wach-Rhythmik das Verhalten der Sekretionsrhythmik zu verfolgen, zumal über diese Frage kaum gesicherte Erkenntnisse beim apallischen Syndrom vorliegen. Ferner ist von Interesse, inwieweit ein Rückbildungsverlauf mit einer Normalisierung der Sekretionsmuster einhergeht bzw. inwieweit das Sekretionsmuster als ein prognostischer Parameter zu Hilfe genommen werden kann. Auch der Einfluß von Streß und Alter auf die oben beschriebenen Sekretionsmuster der einzelnen Hormone ist von großem Interesse.

3. METHODIK

3.1. Patientenpopulation

Zur Klärung dieser Fragen untersuchten wir nach ausführlicher Aufklärung und Einverständniserklärung nächster Angehöriger - soweit auffindbar - 9 Patienten und stellten ihnen 9 nach Alter und Geschlecht zugeordnete Kontrollpersonen gegenüber, die freiwillig und gegen Bezahlung an dem Versuch teilnahmen. Das Alter der Patienten ($\bar{x}$ 36 Jahre) bzw. der Kontrollpersonen ($\bar{x}$ 36,5 Jahre) zum Zeitpunkt der Untersuchung, die Ursache des Syndroms, Überlebenszeit der Patienten und Dauer zwischen Unfall und Untersuchung ($128,5 \pm 90,5$ Tage) zeigen Tabelle 1.

Tab. 1: Geschlecht und Alter der Kontrollpersonen und Apalliker sowie Überlebenszeit in Tagen, Untersuchungszeitpunkt in Tagen nach dem Unfall und Ursache des Syndroms der Patienten.

a) Kontrollpersonen

Kontr.	Geschlecht	Alter
1	m	47
2	m	37
3	m	23
4	w	26
5	m	43
6	m	71
7	m	32
8	m	18
9	m	32

b) Apalliker

Pat.	Geschlecht	Alter	Überlebenszeit	Untersuchungszeitpunkt	Ursache des Syndroms
1	m	51	91	62	Verkehrsunfall
2	m	47	81	79	Reanimation (Myocardinfarkt)
3	m	16	x	96	Verkehrsunfall
4	w	24	384	219	Verkehrsunfall
5	m	50	110	85	Verkehrsunfall
6	m	55	76	52	Volumenmangelschock
7	m	34	130	57	Verkehrsunfall
8	m	17	146	38	Verkehrsunfall
9	m	30	x	77	Verkehrsunfall

x = lebt.

Die Patienten befanden sich in einem stabilen Kreislaufzustand, zeigten klinisch ein typisches Schlaf-Wach-Verhalten und wurden mit Ausnahme des Patienten 8 nicht beatmet. Vegetative Krisen (Hypertension, Hyperhidrosis, etc.) wurden nur bei drei Patienten (Pat. 2, 3 und 8) beobachtet. Die neurologischen Befunde der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung stellt Tabelle 2 dar. Details zu den Anamnesen und Befunden der Patienten finden sich im Anhang (7.1.).

Pat.	Optische Fixie- rung	Optischer Droh- reflex	Schmerz- reaktion (xx)	Oraler Greif- reflex	Greif- reflex
1	(+)	?	2	?	?
2	o	o	2	+	+
3	o	+	3	o	o
4	(+)	?	3	+	+
5	(+)	?	3	?	?
6	o	o	2	+	o
7	o	+	1	+	o
8	o	o	1	+	+
9	o	x	3	+	+

Tab. 2: x = Contusio bulbi rechts;

xx = Schmerzreaktion; 1: Keine Reaktion;

2: Beuge- und Streckbewegungen;

3: Ungerichtete Abwehr;

?: Kein eindeutiger Befund.

3.2. Versuchsaufbau

Um 8⁰⁰ Uhr morgens beginnend wurden den Patienten über 24 Stunden alle 20 Minuten (72) aus einem venösen Verweilkatheter in der Ellenbeuge jeweils nach Verwerfen des Totraumvolumens 2 ml Blut mit einer heparinisierten Spritze entnommen, das sofort anschließend 10 Minuten bei 2.500 U/min zentrifugiert wurde. Das Plasma wurde abpipettiert und sofort bei -20⁰C eingefroren. Ernährt wurden die Patienten durch eine Nahrungssonde. Sie erhielten unterschiedliche Fertigsondennahrung verschiedener Firmen sowie Tee und andere Flüssigkeiten. Die Kontrollpersonen kamen 1 Tag vor einem Versuch abends in die Klinik, um sich an die ungewohnte Umgebung des Versuchsraumes zu gewöhnen.

Am folgenden Morgen verließen sie die Klinik, um sich abends wiederum dort einzufinden. In der Nacht schliefen sie mit EEG-Klebeelektroden. Die Aufenthaltsräume der Kontrollpersonen und der Untersucher waren voneinander getrennt. Die Beobachtung der Personen erfolgte kontinuierlich über eine Fernsehkamera und Wechselsprechanlage. Die elektrophysiologischen Daten EEG und EMG wurden nachts (22⁰⁰-8⁰⁰ Uhr) kontinuierlich durch einen 12-Kanal-Elektroenzephalographen der Firma Schwarzer (Enzephaloskript 1220) im Beobachtungsraum aufgezeichnet. Die Blutentnahmen und die Aufarbeitung der Proben erfolgten im Beobachtungsraum, wie oben beschrieben.

Während des Versuches verließen die Kontrollpersonen das Bett nicht, die Mahlzeiten wurden vom Krankenpflegepersonal gereicht, das Licht um 23⁰⁰ Uhr gelöscht.

Vor und nach jedem Versuch wurden bei Patienten und Kontrollpersonen Blutdruck, Herzfrequenz und Körpertemperatur gemessen. Als Laborwerte wurden das Blutbild, Kreatinin, Harnstoff, Elektrolyte sowie SGOT

und SGPT bestimmt. Es fanden sich keine pathologischen Veränderungen. Protokolliert wurden darüber hinaus die jeweiligen Untersucher, sämtliche Pflegemaßnahmen, Sondierungen und Auffälligkeiten der Patienten, Manipulationen am Venenkatheter, das phänomenologische Schlaf-Wach-Verhalten, vermeintliche Schmerzreaktionen sowie alle Aktivitäten der Kontrollpersonen.

3.3 Das Elektro-Encephalogramm

Bei den Kontrollpersonen und bei 4 Patienten konnten EEG-Langzeitableitungen aufgezeichnet werden.

Benutzt wurden jeweils eine fronto-occipitale und eine zentro-temporale Ableitung mittels chlorierter Silberelektroden über beiden Hemisphären.

Bei der Aufzeichnung betrug der Papiervorschub 15 mm/sec. Ein Zeitcodegeber war angeschlossen. Zusätzlich wurden ein EOG und ein submentales EMG registriert. Auf den Aufzeichnungen wurde nochmals das phänomenologische Schlaf-Wach-Verhalten zum Ausschluß von Artefakten verzeichnet. Die Aufzeichnungen sind wegen technischer Störungen zum Teil unvollständig.

3.4. Die Hormonbestimmung

3.4.1. Die Bestimmung von STH

Die Bestimmung von STH erfolgte in einer Doppelantikörpermethode mit einem radioimmunologischen Assay. Der aus dem Kaninchen gewonnene 1. Antikörper ist gegen menschliches STH gerichtet. Der 2. Antikörper wurde von der Firma DASP, Organon-Teknika B.V., Oss, Holland, bezogen. Der im folgenden angegebene Wert ist jeweils der Mittelwert einer Doppelbestimmung.

Ein Assay umfaßte 500 Proben. Für jeden Assay wurde eine Standardkurve erstellt und Kontrollen eigener Herstellung am Anfang, in der Mitte und am Ende des Assays eingesetzt. Die Standardkurven umfaßten einen Bereich von 0,5 - 40 ng/ml. Unterschritten die gemessenen Werte des Assays 0,5 ng/ml, wurden sie als kleiner 0,5 ng/ml angegeben.

3.4.2. Die Bestimmung von PRL

Auch die Bestimmung von PRL erfolgte in einer Doppelantikörpermethode. Der Radioimmunoassay stammte von der Firma Isotopendienst West, Dreieich (CEA Serin). Der angegebene Wert entspricht jeweils dem Mittelwert einer Doppelbestimmung. Ein Assay umfaßte wiederum 500 Proben, 2 Kontrollen (IDW A und IDW C) wurden, wie oben beschrieben, eingesetzt.

Für jeden Assay wurde eine Standardkurve gefertigt, deren Empfindlichkeit von 0,6 - 100 ng/ml reichte.

3.4.3. Die Bestimmung von Cortisol

Die radioimmunologische Bestimmung von Cortisol erfolgte mit einem Kit der Firma Clinical Assay, Travenol Laboratories, Inc., Cambridge Massachussets mit coated tubes (antikörperbeschichtete Röhrchen). Die Empfindlichkeit der Eichkurve betrug 10 - 600 ng/ml. Unterschritten die gemessenen Werte des Assays 10 ng/ml, wurden sie als kleiner 10 ng/ml angegeben. Als Kontrollen liefen die Kontrollen Riacon I und Riacon II der Firma Molterer, Heidelberg mit. Ein Assay umfaßte 250 Proben, die Kontrollen wurden wie oben eingesetzt. Die Messung der Werte erfolgte wiederum als Doppelbestimmung.

4. ERGEBNISSE

4.1. STH

Die Untersuchungsergebnisse der 24-Stunden-Sekretion des Wachstumshormons bei Apallikern und Kontrollpersonen werden im folgenden zusammenfassend dargestellt. Die detaillierte Darstellung der STH-Sekretionsverläufe jedes einzelnen Apallikers ist dem Anhang zu entnehmen.

Als Peak ist folgend eine STH-Sekretionsveränderung definiert, die sich um mindestens 150 % von dem STH-24-Stunden-Mittelwert des jeweiligen Patienten abhebt und mindestens 5 ng/ml überschreitet.

Sekretionsänderungen, die sich deutlich von der Basalsekretion abheben, aber 5 ng/ml nicht überschreiten, werden als Sekretionsepisoden bezeichnet.

Die Häufigkeit der STH-Peaks insgesamt und die Häufigkeit pro Patient bzw. pro Kontrollperson zeigt Tabelle 3.

Tab. 3:

a) Kontrollpersonen

Kontr.	5-10 ng/ml	10-20 ng/ml	≥ 20 ng/ml	Summe
1	4	0	0	4
2	4	0	0	4
3	0	1	0	1
4	2	0	2	4
5	0	0	0	0
6	2	1	0	3
7	0	3	1	4
8	1	0	5	6
9	2	1	0	3
Summe	15	6	8	29

Tab. 3:

b) Apalliker

Pat.	5-10 ng/ml	10-20 ng/ml	≥20 ng/ml	Summe
1	0	0	0	0
2	0	0	0	0
3	4	0	1	5
4	2	1	0	3
5	3	0	0	3
6	1	0	0	1
7	3	2	1	6
8	2	2	3	7
9	3	2	0	5
Summe	18	7	5	30

Im χ^2 -Test finden sich keine signifikanten Unterschiede der Peak-Häufigkeiten zwischen Apallikern und Kontrollpersonen ($\chi^2 = 1,01$; $p = 0,10$).

Die Kontrollperson 5 erreicht keinen Anstieg des STH über 5 ng/ml, obwohl er sich zwischen 2⁰⁰ und 3⁰⁰ Uhr im Tiefschlaf befindet (Abbildung siehe Anhang). Die Kontrollperson 3, die nur einen Peak zwischen 10 und 20 ng/ml zeigt, war während der Nacht häufig wach, im EEG, das von 24⁰⁰ bis 2³⁰ Uhr nicht aufgezeichnet werden konnte, findet sich nur zwischen 3⁰⁰ und 4⁰⁰ Uhr kurzfristig eine Tiefschlafphase (Abbildung Anhang). Kontrollperson 2 erreicht in der gesamten Nacht keinen Tiefschlaf. Neben den oben aufgezeichneten Peaks lassen sich bei ihm noch 2 weitere Sekretionsepisoden nachweisen. Kontrolle 4, der ebenfalls noch 4 weitere Sekretionsepisoden zeigt, erreicht nur zweimal kurzfristig die Schlafstadien 3 und 4.

In der Tabelle 4 sind die an Schlaf bzw. bei den Apallikern an phänomenologische Schlafzustände, an möglichen Streß gekoppelte Peaks sowie Peaks ohne

erkennbare Ursache dargestellt. Im χ^2 -Test findet sich dabei kein signifikanter Unterschied zwischen Apallikern und Kontrollpersonen ($\chi^2 = 3.599$, $p > 0,05$).

Tab. 4:

	Schlaf	Streß	o Ursache	Summe
Apalliker	11	8	11	30
Kontrollen	17	3	9	29
Summe	28	11	20	59

Tabelle 5 zeigt die Häufigkeiten der bei den Kontrollpersonen im Zusammenhang mit SWS-Phasen oder anderen Schlafphasen auftretenden Peaks und Sekretionsepisoden.

Tab. 5:

	≤ 5 ng/ml	5-10 ng/ml	10-20 ng/ml	> 20 ng/ml
Synchronisiert mit SWS	2	5	2	3
Synchr. mit anderen Phasen	6	4	3	0

Eine Korrelation der Peakhäufigkeit mit dem Alter der Kontrollpersonen findet sich nicht. Bei den Apallikern jedoch weisen die Jüngeren (Patient 3, 4, 7, 8, 9) signifikant häufiger Peaks auf als die Älteren (Patient 1, 2, 5, 6) ($p < 0,025$, U-Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney). Eine andere Unterscheidung außer der des Alters läßt sich bei diesen Gruppen hier nicht finden. Weder bei den Apallikern, noch bei den Kontrollpersonen finden sich signifi-

kante Altersabhängigkeiten der STH-24-Stunden-Mittelwerte.

Zur weiteren Auswertung wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen der Mittelwerte (SEM) aller Patienten bzw. Kontrollpersonen zu jeder Blutentnahmezeit bestimmt (Abbildung 1, Seite 26). Danach wurden alle 73 Werte jeder Versuchsperson umgerechnet als Prozentzahl seines 24-Stunden-Mittelwertes und wiederum die Mittelwerte und SEM zu jeder Blutentnahmezeit ermittelt (Abbildung 2, Seite 26). Unterschiede zwischen Apallikern und Kontrollpersonen wurden mittels des auf dem Wilcoxon-Test für unabhängige Stichproben basierenden Rangtestes von Mann und Whitney auf Signifikanz geprüft. (Dieselbe statistische Technik wurde auch für die Auswertung von PRL und Cortisol verwandt).

Im 24-Stunden-Verlauf finden sich bei den Absolutwerten lediglich fünf, wahrscheinlich zufällig signifikante Unterschiede zwischen Apallikern und Kontrollpersonen (siehe Abbildung 1). Es sind jeweils die STH-Plasmakonzentrationen der Gesunden niedriger als die der Apalliker. In der Rhythmik, ausgedrückt als Variation der Prozentzahlen des jeweiligen Tagesmittels, unterscheiden die beiden Gruppen sich in lediglich drei Einzelwerten (siehe Abbildung 2). Auch, wenn man die Tatsache berücksichtigt, daß bei Patient 9 um 2²⁰ Uhr der Venenkatheter erneuert wurde und nur die Kontrollpersonen 1, 4, 7, 8 und 9 zwischen 23⁰⁰ und 3⁰⁰ Uhr sicher über längere Zeit die Schlafstadien 3 und 4 erreichen, ergeben sich in der angegebenen Zeit keine signifikanten Unterschiede.

Zwischen 23⁰⁰ und 3⁰⁰ Uhr sind sowohl bei den Absolutwerten als auch in der Rhythmik signifikante Unterschiede möglich, können jedoch wahrscheinlich wegen der geringen Fallzahlen und der extrem großen

Abb.1

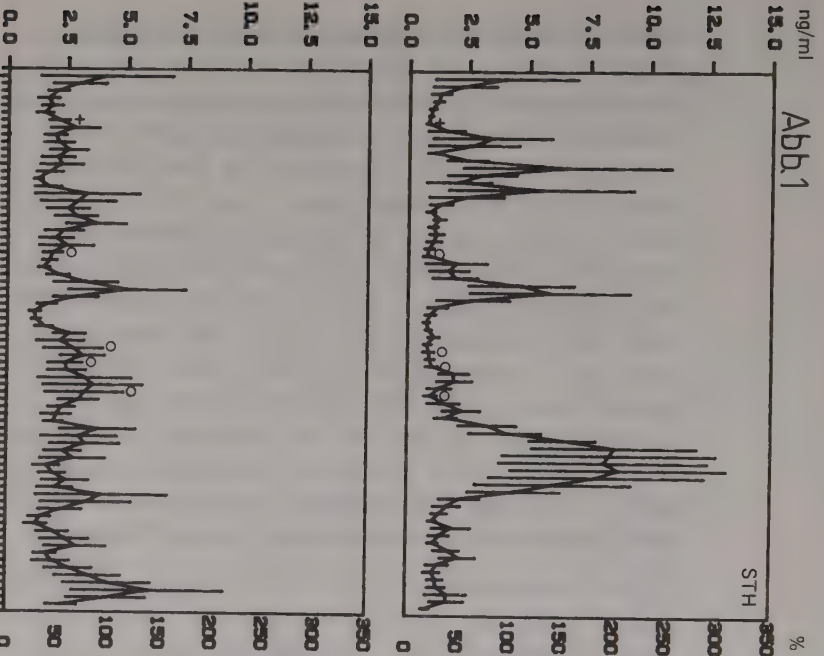
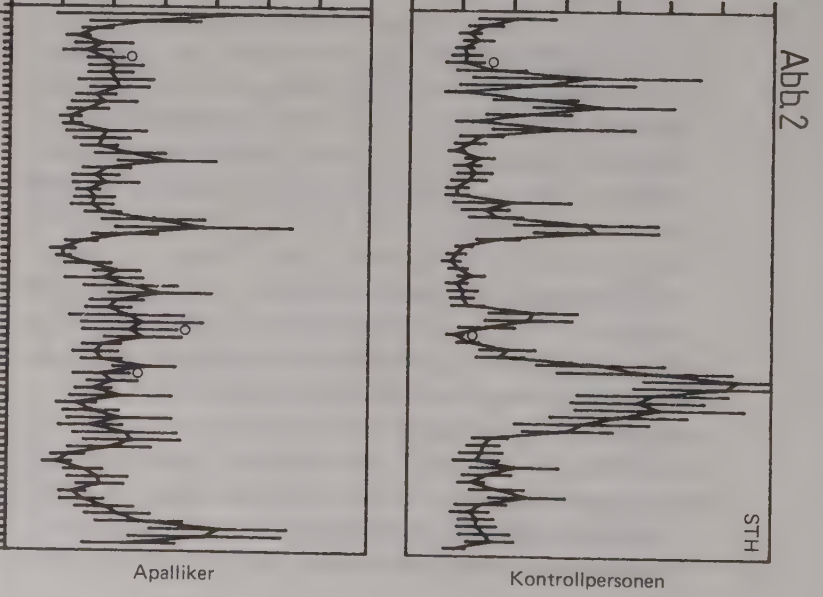


Abb.2



Kontrollpersonen

Apalliker

Standardabweichungen bei den Kontrollpersonen in der vorliegenden Arbeit nicht gefunden werden.

Im folgenden wurde versucht, einen score entsprechend der Schwere des apallischen Syndroms zu bilden. Als Parameter wurden hierbei die Schmerzreaktion und das optische Fixieren gewählt. Befand sich ein Patient nach diesen neurologischen Kriterien bereits in einer zumindest beginnenden Remission, zeigte er also auf Schmerzreize eine ungerichtete Massenmotorik und zeigte er eine flüchtige optische Fixierung, erhielt er 2 Punkte bzw. entsprechend nur einen oder keinen Punkt im Vollbild des apallischen Syndroms. In der nicht-parametrischen Varianzanalyse (H-Test von Kruskal-Wallis) finden sich in bezug auf den jeweiligen 24-Stunden-Mittelwert keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei möglichen Gruppen (Tabelle 6).

Score	0	1	2
	Pat.2: 1,6ng/ml	Pat.1: 1,8ng/ml	Pat.4: 1,6ng/ml
	Pat.6: 1,0ng/ml	Pat.3: 3,4ng/ml	Pat.5: 1,7ng/ml
	Pat.7: 2,7ng/ml	Pat.9: 3,4ng/ml	
	Pat.8: 5,2ng/ml		
	$\bar{x}$: 2,6ng/ml	$\bar{x}$: 2,9ng/ml	$\bar{x}$: 1,7ng/ml

Tab. 6: 1. Graduierung:

- | | |
|---|-----|
| a) Keine Reaktion auf Schmerz oder Beuge- Streckspasmen | = 0 |
| auf Schmerz ungerichtete Massenmotorik | = 1 |
| b) Keine optische Fixierung | = 0 |
| flüchtige optische Fixierung | = 1 |

2. Ergebnisse:

(Kruskal-Wallis-Test $H = 2; p > 0.10$)

Die Mittelwerte aller Proben bei den Apallikern betragen 2,5 ng/ml bzw. 3,1 ng/ml bei den Kontrollpersonen. Die Unterschiede sind nicht signifikant (U-Test von Wilcoxon, Mann und Whitney).

4.2. Prolactin

Ist im folgenden von einem nächtlichen, schlafgebundenen PRL-Sekretionsanstieg die Rede, so ist damit gemeint, daß es im elektroencephalographisch oder phänomenologisch nachgewiesenen Schlafzustand über mehr als eine Sammelperiode zu einem Anstieg der PRL-Sekretion auf mindestens 200 % des jeweiligen Tagesmittelwertes kommt.

Dieser PRL-Sekretionsanstieg ist lediglich bei zwei Apallikern (Patient 4 und 9) nachweisbar, die in der obenstehenden Graduierung beide einen höheren score als 0 haben.

Bei den Kontrollpersonen fehlt der nächtliche, schlafgebundene Sekretionsanstieg dagegen lediglich bei 3 Fällen (Kontrollen 1, 8 und 9). Bei diesen konnte ein normales Schlafmuster im EEG nachgewiesen werden. Diese unterschiedliche Sekretionsrhythmik zeigt sich zum einen, ausgedrückt als Variation der Prozentzahlen des jeweiligen Tagesmittels (analog zu STH, siehe Seite 25), an dem deutlichen Abfall der Plasmakonzentrationen bei den Kontrollpersonen zwischen 9⁴⁰ und 12²⁰ Uhr sowie dem signifikant höheren Anstieg zwischen 2⁰⁰ und 4⁰⁰ Uhr (Abbildung 4, Seite 29). Um 17²⁰ und 17⁴⁰ Uhr haben die Apalliker eine signifikant höhere Verlaufskurve ihrer PRL-Sekretion als die Kontrollgruppe in bezug auf die jeweiligen Tagesmittel (Abbildung 4).

Bei den Absolutwerten liegen die PRL-Plasmakonzentrationen der Apalliker in den Zeiten von 8⁴⁰ bis 0⁴⁰, 5⁰⁰ bis 5²⁰ und 6⁴⁰ bis 7⁴⁰ Uhr signifikant

Abb.3

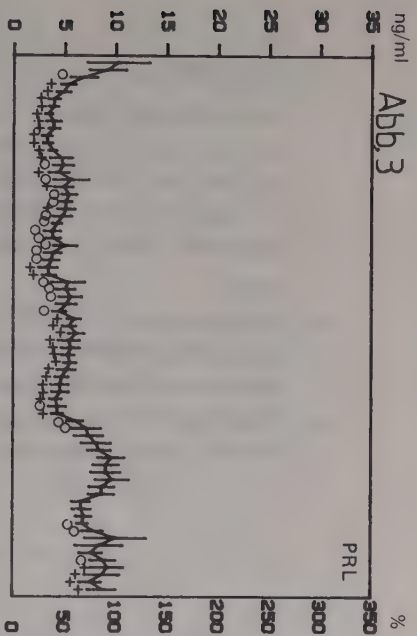
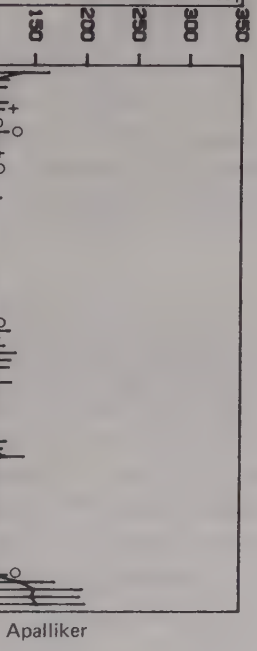
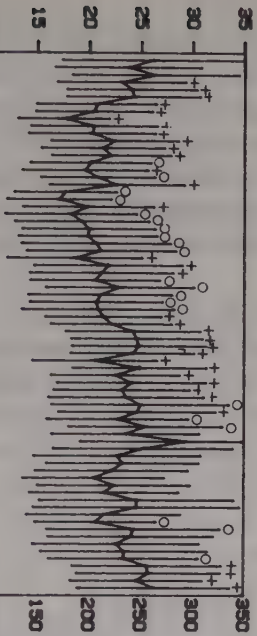
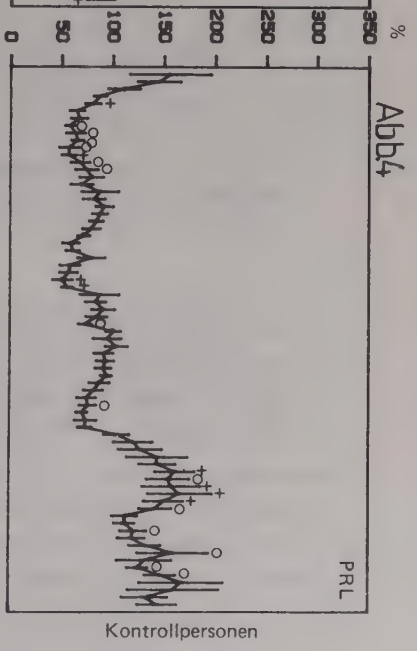


Abb4



Apalliker

Kontrollpersonen

Mittelwerte und SEM zu jeder Blutentnahmezeit (n=9)
o = $p < 0,05$ + = $p < 0,01$

Mittelwerte und SEM der Prozentzahlen des jeweiligen
Tagesmittels zu jeder Blutentnahmezeit (n=9)

höher als die der Kontrollgruppe (Abbildung 3, Seite 29).

Altersabhängigkeiten der PRL-24-Stunden-Mittelwerte finden sich in beiden Gruppen nicht.

In zwei Fällen (Patient 2 und 9) findet sich bei den Apallikern eine Koinzidenz zwischen PRL-Anstieg und Streß (siehe Einzeldarstellungen im Anhang).

Nach dem oben aufgeführten score läßt sich an Hand der nicht-parametrischen Varianzanalyse nachweisen, daß signifikante Unterschiede zwischen den nach Schweregrad des apallischen Syndroms gruppierten Scoregruppen bestehen (Tabelle 7).

Tab. 7:

Score	0	1	2
	Pat.2:41,3ng/ml	Pat.1: 9,6ng/ml	Pat.4: 2,6ng/ml
	Pat.6:17,5ng/ml	Pat.3:11,4ng/ml	Pat.5:11,6ng/ml
	Pat.7:35,4ng/ml	Pat.9: 9,5ng/ml	
	Pat.8:60,0ng/ml		
	$\bar{x}$:38,6ng/ml	$\bar{x}$:10,2ng/ml	$\bar{x}$: 7,1ng/ml

(Kruskal-Wallis-Test $H = 6$, $p < 0.05$)

Die Mittelwerte aller Proben betragen bei den Apallikern 22,1 ng/ml, bei den Kontrollen 5,98 ng/ml.

Die Unterschiede sind signifikant ($p < 0,01$; U-Test von Wilcoxon, Mann und Whitney).

4.3. Cortisol

Die Rhythmik der Cortisolsekretion wurde daraufhin untersucht, ob

- 1.) das Sekretionsminimum und
- 2.) das Sekretionsmaximum
 - a) zu einer bestimmten Zeit erreicht wurde und
 - b) dabei bestimmte Werte unter- bzw. überschritten wurden.

1a) In der Periode der sogenannten "minimal secretory activity" (84, 85) von ca. 19⁰⁰-2⁰⁰ Uhr erreichen 7 Apalliker ihren Nadir der Cortisolsekretion. Bei Patient 4 liegt er zwischen 17⁴⁰ und 18⁰⁰ Uhr, bei Patient 5 zwischen 4⁰⁰ und 5⁰⁰ Uhr.

Dagegen erreichen 8 Kontrollpersonen in der angegebenen Zeit den Tiefpunkt der Sekretion. Im Fall 1 findet sich das Sekretionsminimum zwischen 2⁰⁰ und 3⁰⁰ Uhr.

1b) Werte unter 50 ng/ml werden zwischen 19⁰⁰ und 2⁰⁰ von 4 Apallikern (Patient 1, 3, 8 und 9) und von 8 Kontrollpersonen erreicht. Patient 5 und Kontrollperson 1 unterschreiten zum Zeitpunkt ihrer geringsten Sekretionsaktivität (4⁰⁰-5⁰⁰ Uhr bzw. 2⁰⁰-3⁰⁰ Uhr) ebenfalls 50 ng/ml.

2a) Das Sekretionsmaximum erreichen 3 Apalliker in der sogenannten Hauptsekretionsphase von ca. 5⁰⁰ bis 9⁰⁰ Uhr (Patient 4, 7, 9). Bei Patient 1 findet es sich zwischen 13⁰⁰ und 14⁰⁰ Uhr, bei Patient 2 zwischen 4⁰⁰ und 5⁰⁰ Uhr, bei Patient 3 zwischen 9⁰⁰ und 10⁰⁰ Uhr, bei Patient 5 zwischen 9⁰⁰ und 11⁰⁰, bei Patient 6 zwischen 24⁰⁰ und 1⁰⁰ Uhr, bei Patient 8 zwischen 2⁰⁰ und 4⁰⁰ Uhr. Die Kontrollpersonen erreichen alle das frühmorgendliche Maximum in der angegebenen Zeit.

2b) Werte über 150 ng/ml als Sekretionsmaximum erreicht nur ein Apalliker (Patient 7) in der angegebenen Zeit. Drei Apalliker (Patient 5, 6, 8) überschreiten 150 ng/ml außerhalb dieser Zeit. Bei den Kontrollpersonen werden in 2 Fällen (Kontrolle 3, 147 ng/ml; Kontrolle 9, 89 ng/ml) 150 ng/ml nicht überschritten.

Zwischenzeitliche Wach-Sekretionsaktivitäten lassen sich bei den Kontrollpersonen zwischen 12⁰⁰ und 14⁰⁰ Uhr und zwischen 17⁰⁰ und 19⁰⁰ Uhr abgrenzen. Bei den Absolutwerten der Cortisol-Plasmakonzentration (Abbildung 5, Seite 33) finden sich im Rangtest nach Mann und Whitney bei den Apallikern zwischen 15⁰⁰ und 16²⁰ Uhr und zwischen 20⁰⁰ und 3²⁰ Uhr signifikant höhere Plasmakonzentrationen. In der Rhythmik, ausgedrückt als Variation der Prozentzahlen des jeweiligen Tagesmittels (analog zu STH, siehe Seite 25), zeigen die Kontrollpersonen eine signifikant höhere Sekretionsaktivität zwischen 8⁰⁰ und 9²⁰ Uhr, das Sekretionsminimum ist bei den Kontrollen zwischen 22⁰⁰ und 0⁴⁰ Uhr sowie zwischen 2⁰⁰ und 3²⁰ Uhr signifikant stärker ausgeprägt (Abbildung 6, Seite 33). Altersabhängigkeiten der Cortisol-24-Stunden-Mittelwerte finden sich weder bei den Apallikern noch bei den Kontrollpersonen.

In 4 Fällen (Patienten 2, 6, 8, 9) findet sich bei den Apallikern eine Koinzidenz zwischen Cortisolanstieg und möglichem Streß, in einem Fall (Patient 5) ist diese Koinzidenz fraglich nachweisbar (siehe Einzeldarstellungen im Anhang). Eine Zuordnung zu der oben angegebenen Graduierung der Schwere des apallischen Syndroms findet sich nicht.

Auch beim Cortisol läßt sich mittels der nicht-parametrischen Varianzanalyse nachweisen, daß die Gruppe mit dem Score 0 sich in den 24-Stunden-Mittelwerten

Abb.5

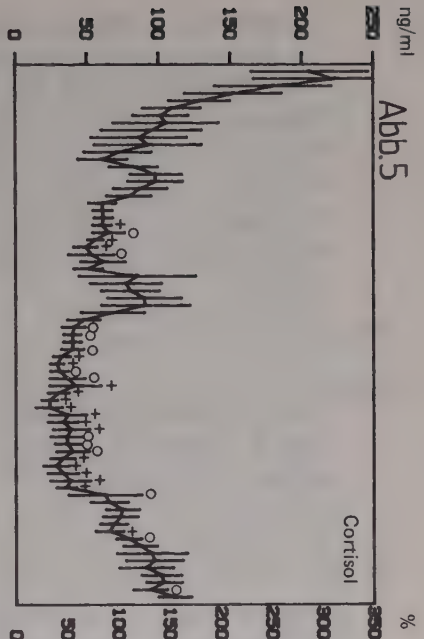
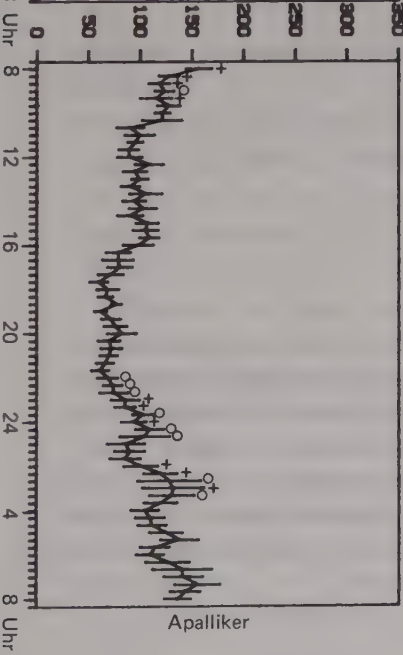
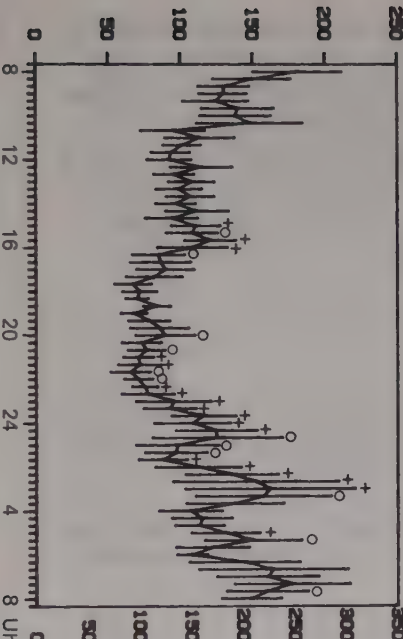
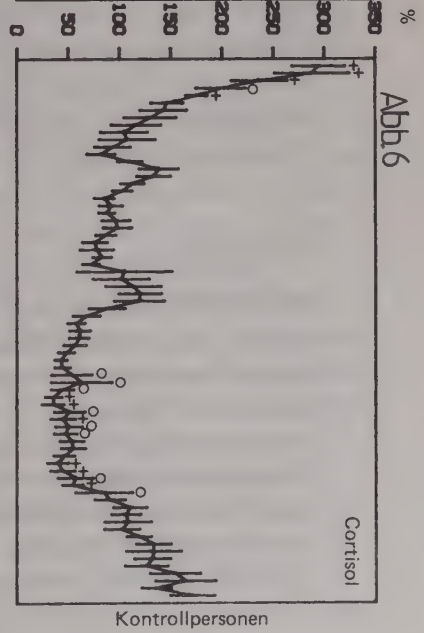


Abb.6



Mittelwerte und SEM zu jeder Blutentnahmezeit (n=9)

Mittelwerte und SEM der Prozentzahlen des jeweiligen Tagesmittels zu jeder Blutentnahmezeit (n=9)

○ = $p < 0,05$, + = $p < 0,01$

signifikant von der Gruppe mit dem Score 1 und 2 unterscheidet (Tabelle 8). Die Unterscheidung der Gruppe mit dem Score 1 von der Gruppe mit dem Score 2 ist hier allerdings nicht möglich.

Faßt man jedoch die Gruppen mit dem Score 1 und 2 zusammen, bleibt die obengenannte Unterscheidung im Wilcoxon, Mann und Whitney-Test statistisch signifikant ($p = 0,05$).

Tab. 8:

Score	0	1	2
Pat.2: 89 ng/ml	Pat.1: 67 ng/ml	Pat.4: 82 ng/ml	
Pat.6: 140 ng/ml	Pat.3: 74 ng/ml	Pat.5: 130 ng/ml	
Pat.7: 166 ng/ml	Pat.9: 61 ng/ml		
Pat.8: 169 ng/ml			
$\bar{x}$: 141 ng/ml	$\bar{x}$: 67,4 ng/ml	$\bar{x}$: 106 ng/ml	

(Kruskal-Wallis-Test $H = 6,3; p = 0,011$)

Die Mittelwerte aller Proben betragen bei den Apallikern 101,2 ng/ml, bei den Kontrollen 71,7 ng/ml. Der Unterschied ist nicht signifikant (U-Test von Wilcoxon, Mann und Whitney, $p = 0,10$).

5. DISKUSSION

5.1. Problemstellung

In der vorliegenden Arbeit werden Veränderungen im Sekretionsverlauf der Hypophysenhormone STH, Prolactin und Cortisol im apallischen Syndrom untersucht. Es wird zusätzlich versucht, Alters- und Streßabhängigkeit der Plasmakonzentration zu finden sowie Abhängigkeiten der Plasmakonzentration der drei obengenannten Hormone von der Schwere des apallischen Syndroms aufzuzeigen.

5.2. Methodik

Bei den Kontrollpersonen muß davon ausgegangen werden, daß die Versuchsbedingungen zum Teil deutlich vom normalen Tagesablauf und den individuellen Aktivitätsrhythmen abweichen. Die Wirkung der Bewegungseinschränkung durch Kopfelektroden und venösen Zugang am Arm, der zumindest teilweise bestehenden sozialen Isolation sowie die Wirkung der Beobachtung durch die Kamera kann trotz vorhergehender Eingewöhnungszeit nicht sicher abgegrenzt werden. Da jedoch fast alle Kontrollpersonen Tiefschlaf erreichten und normale Cortisol-Werte aufwiesen, kann dieser Einfluß vernachlässigt werden.

Obwohl möglicherweise der PRL- und STH-Rhythmus beeinflusst werden kann, gab es für die Kontrollpersonen keine Restriktion bei Zigaretten, Kaffee oder Tee und Essen.

Bei der weiblichen Testperson wurde keine Rücksicht auf den Zeitpunkt der Untersuchung im Ovarialzyklus genommen.

Bei den Angaben über Anamnese und Befunde der Patienten (siehe Anhang) waren wir auf die jeweiligen Krankengeschichten angewiesen. Die Angaben waren bisweilen im einzelnen nicht sicher rekonstruierbar und können gelegentlich unvollständig sein.

Da es nach den heutigen Kenntnissen kaum objektive Kriterien gibt, die einzelnen Phasen des apallischen Syndroms sicher gegeneinander abzugrenzen und im wesentlichen die Übergänge fließend sind, wurde von uns ein Patient berücksichtigt (Patient 5), der sich nach einem sicher durchgemachten apallischen Syndrom in der oben beschriebenen Rückbildungsphase mit spontanen exterozeptiven und propriozeptiven Mechanismen befand.

Bei den Patienten bestand generell eine große Hetero-

genität, auch, wenn man zumindest bei den post-traumatischen Apallikern einen gemeinsamen Schädigungsmechanismus unterstellen kann. Das Ausmaß und die Lokalisation der Schädigung kann aufgrund der nicht existierenden histologischen Untersuchungen nur vermutet werden.

Zwei Patienten (Patient 1 und 6) waren chronische Alkoholiker, so daß eventuell vorbestehende Hirnschäden wie diffuse Hirnatrophien oder u.U. sogar Veränderungen im Sinne einer Wernicke-Encephalopathie nicht ausgeschlossen werden können.

Ein Patient (Patient 8) wurde zum Zeitpunkt der Untersuchung noch maschinell beatmet und erhielt Neuroleptanalgesie, von der bekannt ist, daß sie einen Einfluß auf die PRL-Sekretion hat.

Da allerdings bei einer Folgeuntersuchung, die leider vorzeitig abgebrochen werden mußte, nach Absetzen der NLA-Medikation und bei Spontanatmung die Sekretionskurven annähernd gleich verliefen, wurde dieser Patient mit seinen 24-Stunden-Hormon-Kurven berücksichtigt.

Da die Untersuchungen in verschiedenen Unfallkliniken (n = 5) durchgeführt wurden, ließen sich nur z.T. EEG-Langzeitableitungen durchführen. Diese Ableitungen sind zudem teilweise unvollständig und häufig durch Wechselströme gestört und somit nur bedingt auswertbar. Von einem dem normalen Leben angepassten äußeren Versuchsablauf kann durch die routinemäßigen Störungen auf Intensivstationen nicht ausgegangen werden. Nur bei dem Patienten 4 konnten mit den Kontrollpersonen identische Versuchsbedingungen erzielt werden.

Störungen der Untersuchungsreihe durch jeweils andere Untersucher während der Versuche können weitestgehend ausgeschlossen werden.

5.3. Ergebnisse

5.3.1. STH

Entgegen den Beobachtungen von Nocke-Finck et al. (61) scheint sich in der vorliegenden Arbeit die Sekretion des Wachstumshormons bei Apallikern und Kontrollpersonen relativ wenig zu unterscheiden. Dies bestätigt frühere Beobachtungen bei Ratten, bei denen nach Trennung aller neuraler Einflüsse auf die hypothalamisch-hypophysiotrope Region eine aufrechterhaltene basale Hypophysen-STH-Sekretion gefunden wurde (30, 31, 44). Weder in der Frequenz ihres Auftretens, noch in der Höhe der Peaks finden sich signifikante Unterschiede zwischen Apallikern und Kontrollpersonen. Auch die Anzahl der Peaks, die bei den Apallikern in zeitlichem Zusammenhang mit Schlaf auftreten, unterscheidet sich nicht von der bei Gesunden. Dies ist besonders bemerkenswert, da die Abkoppelung des Hirnstammes vom Hirnmantel sich im apallischen Syndrom in einem klinisch erkennbaren Schlaf-Wach-Wechsel ohne elektroencephalographisch gegeneinander abgrenzbare Schlafstadien zeigt (10). Unter Umständen sind aber im apallischen Syndrom einzelne Schlafstadien noch vorhanden, allerdings im EEG durch die Zerstörung des Cortex oder/und Thalamus nicht mehr erkennbar. Postuliert man allerdings nun das Funktionsfähigsein des Hirnstammes (17) mit intakter, für den Schlaf-Wach-Wechsel verantwortlicher formatio reticularis, ist die Wertung des slow-wave Schlafes als verantwortlicher Zeitgeber der STH-Sekretion (35, 68, 83, 86) u.U. zu relativieren. Das heißt, wenn die formatio reticularis intakt ist, kann es durchaus zu einem Anstieg des Wachstumshormons kommen, ohne daß elektrophysiologisch der SW-Schlaf gegen andere Schlaf- oder Wachphasen ab-

grenzbar ist. Da jedoch bei den Apallikern ebenso viele Peaks ohne jede äußerlich erkennbare Ursache auftreten wie mit phänomenologischem Schlaf gekoppelt, ist die Frage, ob sich im apallischen Syndrom eine andere Rhythmik als die schlafbezogene entwickelt, nicht zu beantworten.

Auf die Höhe der Peaks scheinen Schlaf, SW-Schlaf und Streß keinen Einfluß zu haben. Eine Abhängigkeit der mittleren STH-Sekretion pro 24 Stunden vom Alter konnte entgegen den Angaben von Finkelstein et al. (21) weder bei den Apallikern noch bei den Kontrollpersonen gefunden werden. Die sehr geringen Fallzahlen der einzelnen Altersgruppen lassen jedoch keine endgültige Aussage zu. Die Peak-Häufigkeit war jedoch bei den Apallikern, bei den jüngeren Patienten, signifikant größer als bei den älteren. In der mittleren Plasmakonzentration unterscheiden sich die Apalliker nicht von den Gesunden, was zeigt, daß die STH-Sekretion komatöser, gehirnverletzter Patienten mit kurzer Überlebenszeit, bei denen hohe STH-Plasmakonzentrationen auftreten (70), und Patienten mit einem apallischen Syndrom voneinander abweicht. Dies entspricht den Ergebnissen von Sack et al. (80), die normale STH-Basalserumspiegel bei Patienten mit prolongiertem Koma fanden.

Auch bei erheblichen bilateralen, corticalen Schädigungen, wie man sie bei Apallikern unterstellen sollte, kann der STH-response auf Schmerz erhalten sein. Ein Patient (Patient 7), bei dem ein STH-Peak in zeitlichem Zusammenhang mit Schmerz dokumentiert werden konnte, reagierte im EEG des Vortages auf sensorische Reize mit einer abnormen Deltawellen-Aktivierung. U.U. kann somit die schmerzinduzierte STH-Sekretion, zumindest bei jüngeren Patienten, ähnlich der sensorischen Reizung unter EEG-Kontrolle als bedeutsamer Parameter bei der Verlaufsuntersu-

chung von cerebralen Schädigungen benutzt werden, wobei hiermit lediglich die Intaktheit der Verbindung von sensorischen Bahnen und Hypothalamus überprüft wird. Offenbleiben muß die Frage, inwieweit Schmerz beim Apalliker mit emotionalem Streß gleichzusetzen ist, von dem eine STH freisetzende Wirkung bekannt ist (29). Ebenfalls offenbleiben muß die Frage, an welche neuroanatomischen Strukturen die schmerzinduzierte STH-Sekretion gebunden ist. Ein Korrelat für diese Sekretion könnte neben dem Septum pellucidum und den Raphekernen die Amygdala sein, zumal beim Affen bei elektrischer Stimulation der Amygdalakerne eine prompte STH-Sekretion erfolgte (18). Ob jedoch eine elektrische Stimulation der Amygdalakerne beim Affen mit möglichem Streß bei den Apallikern gleichgesetzt werden kann, muß offenbleiben.

Als Kriterium für die Schwere des apallischen Syndroms ließen sich in der vorliegenden Untersuchung die 24-Stunden-Mittelwerte des Wachstumshormons der Apalliker nicht verwenden.

5.3.2. Prolactin

Das charakteristische Muster der Prolactin-Sekretion im apallischen Syndrom scheint die deutlich erhöhte und stark fluktuierende PRL-Plasmakonzentration zu sein. Dies entspricht den Ergebnissen der Untersuchung von Ratge et al. (77). Die Mittelwerte der gesamten Proben der Apalliker liegen signifikant höher als die der Kontrollpersonen, was im Gegensatz zu den im Normbereich liegenden PRL-Basalwerten in der Arbeit von Sack et al. (80) steht. Der nächtliche, schlafgebundene PRL-Anstieg und der Zusammenhang zwischen Schmerzreizen und einer vermehrten PRL-Sekretion scheint in den mei-

sten Fällen zu fehlen. Berücksichtigt man das mögliche Erhaltenbleiben der schlafgekoppelten STH-Sekretion bei den Apallikern, wird bestätigt, daß die neuroanatomischen Korrelate der PRL-Sekretion andere sind als die der STH-Sekretion. Bemerkenswert ist, daß die Patienten, bei denen es zu dem typischen schlafgebundenen PRL-Sekretionsanstieg kommt, alle der Gruppe in gewisser Rückbildung (günstigerer score) angehören. Dies kann von ebenso großer prognostischer Bedeutung sein wie die Tatsache, daß die Höhe der PRL-24-Stunden-Mittelwerte sehr gut mit der Schwere des apallischen Syndroms korrelieren. Ob Heilungs- oder Überlebenschancen nicht nur von der Pflege des Patienten, sondern auch von der Schwere des Syndroms, ausgedrückt durch hormonale Sekretionsveränderungen, abhängt, muß noch geklärt werden.

Die in der vorliegenden Untersuchung dargestellten Ergebnisse stimmen gut mit den Beobachtungen von Frantz et al. (22, 23) und Weitzman et al. (87) überein, nach denen anatomische Läsionen, die die hypothalamisch-hypophysäre Beziehung stören, einen Anstieg der PRL-Plasmakonzentrationen, das Fehlen des schlafgebundenen Sekretionsanstiegs und ein episodisches Sekretionsmuster verursachen.

Es bietet sich an, einen Defekt in der dopaminergen Inhibition der Prolactin-Sekretion (Hemmung des tubero-infundibulären Dopamin-Systems) als Ursache dafür anzunehmen. Eine Zerstörung des im Hypophysenstiel verlaufenden hypophysären Portalgefäßsystems ist nicht anzunehmen, da bei den Patienten kein Diabetes insipidus vorlag und eine normale STH- und ACTH-Sekretion, gemessen an Cortisol-Plasmakonzentrationen, nachgewiesen werden konnte.

5.3.3. Cortisol

Die von vielen Autoren beschriebene circadiane Rhythmik des Cortisols mit maximalen Konzentrationen am frühen Morgen und minimalen Werten am späten Abend (2, 4, 20, 45, 79, 87, 88) zeigen sämtliche Kontrollpersonen. Der Nadir ist in einem Fall um eine Stunde verschoben. Auffallend ist, daß auch bei den Apallikern dieser Rhythmus, wenn auch mit leichten zeitlichen Verschiebungen, erhalten ist. Die Maximalwerte werden bei 5 Patienten mit einer Verschiebung von maximal 5 Stunden erreicht. Bei drei dieser Patienten findet sich die maximale Cortisol-Plasmakonzentration in der einleitenden nächtlichen Sekretionsperiode. Nur bei einem Patienten liegt das Maximum in der Periode der sogenannten minimal secretory activity (86, 87). Die Amplituden sind jedoch, besonders im Erreichen der Maximalwerte, deutlich gedämpft. Dies könnte darauf hindeuten, daß in der Verbindung Hirnrinde-Hirnstamm ein wesentlicher Faktor der Amplitudensteuerung des Cortisols zu suchen ist, nicht jedoch ein Korrelat für die circadiane Rhythmik.

Okuyama et al. (63) hatten bereits über das Erhaltenbleiben der Cortisol-Periodizität mit einer Verringerung der Sekretionsamplitude zwischen Minimal- und Maximalwerten bei Patienten im prolongierten Koma berichtet. Sack et al. (80) beobachteten ebenfalls bei 6 von 8 Patienten im prolongierten Koma eine erhaltene circadiane Cortisol-Rhythmik, während Ratge et al. (77) nur bei 2 von 6 Apallikern und Nocke-Finck et al. (61) bei keinem der drei Patienten einen erhaltenen circadianen Cortisol-Rhythmus finden konnten.

Der Mittelwert aller Cortisol-Proben der Kontrollpersonen entspricht mit 77,1 ng/ml dem von Laisi et al. (53) und Weitzman et al. (87) für Testper-

sonen in Ruhe angegebenen Wert, der Mittelwert der Apalliker entspricht mit 101,7 ng/ml dem für Testpersonen in normaler Tagesaktivität angegebenen Wert. Es besteht die Möglichkeit, daß die in unserer Untersuchung mannigfaltigen Manipulationen (Krankengymnastik, Umbetten etc.) im Tagesablauf der Apalliker sich auf die Cortisol-Sekretion ebenso auswirken, wie normale Tagesaktivitäten bei gesunden Probanden. Extrem hohe Cortisol-Mittelwerte wurden, entgegen den Angaben von Pentelényi et al. (70), von uns nicht gefunden. Dieses Ergebnis spricht, wie das Ergebnis der STH-Mittelwerte, für einen Unterschied zwischen der Hormonsekretion im apallischen Syndrom und der bei hirnverletzten komatösen Patienten, die nur wenige Tage überlebten. Diese wiesen hohe Cortisol- und STH-Mittelwerte auf.

Das mögliche Erhaltenbleiben der Streßantwort des Cortisols bei 4 (evtl. 5) Patienten könnte, wie beim STH, für das Erhaltensein der Afferenzen der Amygdalakerne zum Hypothalamus und eine entscheidende Rolle des limbischen Systems in der Vermittlung und Organisation der Streßantwort sprechen, da bei Affen nach elektrischer Amygdala-Stimulation ein deutlicher Cortisolanstieg beobachtet wurde (18). Jedoch auch hier muß offenbleiben, ob die elektrische Stimulation mit möglichem Streß bei den Apallikern gleichgesetzt werden kann. Noch besser als das Prolactin bietet sich, entsprechend dem obengenannten score, das Cortisol als Kriterium bei der Beurteilung der Schwere des apallischen Syndroms an. Die 24-Stunden-Mittelwerte liegen in der Gruppe mit der schwereren Ausprägung des Syndroms signifikant höher.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Bei 9 Patienten mit einem apallischen Syndrom wurden die Sekretionsveränderungen der Hypophysenhormone STH, Prolactin und Cortisol im Vergleich zu 9 gesunden Probanden untersucht.

Die Ergebnisse dieser Arbeit legen nahe, daß im apallischen Syndrom die normale STH-Sekretion weitgehend erhaltenbleiben kann. Weder in der Frequenz des Auftretens von STH-Peaks, noch in der Höhe unterscheiden sich in der vorliegenden Arbeit die untersuchten Gruppen signifikant. Auch eine Schlafkoppelung der STH-Peaks könnte im apallischen Syndrom gegeben sein. Eine weitere Überprüfung dieser Feststellung ist jedoch, besonders wegen der relativ geringen Fallzahl, dringend erforderlich. Eine Altersabhängigkeit der mittleren STH-Sekretion pro 24 Stunden findet sich nicht, die mittleren STH-Plasmakonzentrationen entsprechen denen Gesunder. Ein STH-Anstieg auf Schmerzreize kann erhalten sein. Als Verlaufsinдикator in der Beurteilung der Schwere des apallischen Syndroms bietet sich das STH nicht an.

Das charakteristische Muster der PRL-Sekretion ist die deutlich erhöhte und stark fluktuierende PRL-Plasmakonzentration. Das Erhaltenbleiben des schlafgebundenen PRL-Anstiegs sowie die Höhe der PRL-24-Stunden-Mittelwerte bieten sich zur Verlaufsbeurteilung des apallischen Syndroms an.

Die circadiane Cortisol-Rhythmik bleibt im apallischen Syndrom weitgehend erhalten. Die Amplitudenschwingungen zwischen Nadir und Zenit sind jedoch deutlich gedämpft. Die 24-Stunden-Cortisol-Mittelwerte unterscheiden sich nicht von den Kontrollpersonen, sind jedoch bei den Patienten mit schwererer Ausprägung des apallischen Syndroms signifikant höher. Bei der Hälfte der Patienten scheint der schmerzgekoppelte Cortisol-Anstieg erhalten zu sein, wobei

Schmerzreize jedoch nicht systematisch gesetzt wurden und dies somit durchaus auch ein Artefakt sein kann.

Die hier dargestellten Ergebnisse in der Beurteilung der Sekretionsveränderungen im apallischen Syndrom bedürfen sicherlich noch weiterer Überprüfung. Da die Untersuchungen recht aufwendig sind, muß noch nach einfacheren Verfahren gesucht werden, mit denen der Kliniker den modulierenden Einfluß des ZNS auf die Hormonsekretion erfassen kann, um daraus eventuell zusätzlich zum EEG prognostische Schlüsse ziehen zu können.

7. ANHANG

7.1. Anamnese und Befunde der Patienten

Die neurologischen Befunde der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung finden sich im Hauptteil (Tabelle 2, Seite 18).

Hier soll eine zusammenfassende Darstellung der wichtigsten Angaben zu Anamnese und Befunden der Patienten erfolgen.

Patient 1: männlich, 51 Jahre, untersucht am 17.11.78.

Vorgeschichte: Am 17.9.78 Verkehrsunfall in alkoholisiertem Zustand. Polytrauma mit Schädel-Hirnbeteiligung. Sofort bewußtlos gewesen. Nach 30 Minuten bds. lichtstarre, entrundete Pupillen. Reaktion auf Schmerzreize mit Streckbewegungen beidseits.

91 Tage post trauma Exitus an pulmonaler Infektion.

Befunde: CT (17.9.78) Subdurales Hämatom über der gesamten linksseitigen Konvexität mit massiver Verlagerung der Mittellinienstrukturen nach rechts. Intraoperativ zeigte sich zudem ein ausgeprägter

frontaler Contusionsherd links. Eine Körper- oder Hirnsektion wurde nicht vorgenommen.

Patient 2: männlich, 47 Jahre, untersucht am 20.4.79.

Vorgeschichte: Reanimation bei Myocardinfarkt und Kammerflimmern am 1.2.79. Bei Untersuchung Blickdeviation nach rechts. Cornealreflex seitengleich positiv. Pupillen isokor, wenig Reaktion auf Licht. Unkoordinierte Bulbusbewegungen. Rigorartige Tonuserhöhung der Extremitäten, keine Pyramidenbahnzeichen, MER seitengleich auslösbar. Beim Umbetten Opisthotonushaltung und Streckbewegungen der Extremitäten. 81 Tage post trauma Exitus an pulmonaler Infektion.

Befunde: EEG (20.3.79) Relativ flaches, areaktives EEG mit nur geringer Alpha- und Theta-Wellentätigkeit. Kein Herdbefund.

Hirnresektion: Schwerpunkt der Veränderungen im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri posterior (vermutlich komprimiert durch mehrfache transtentorielle caudale Druckgradienten). Schwere hypoxisch/ischämische Schädigung aller occipitalen Felder der Großhirnrinde. Unversehrtheit der caudalen Hirnstammstrukturen, ungleichmäßige Ausfälle im Hypothalamus und Thalamus.

Patient 3: männlich, 16 Jahre, untersucht am 8.8.79.

Vorgeschichte: Motorradunfall am 5.5.79. Schädeltrauma ohne Fraktur. Sofort bewußtlos. Bei Aufnahme linksseitig an oberen und unteren Extremitäten spontane Streckmechanismen. Pupille rechts unauffällig, links mittelweit, verzögerte Lichtreaktion. MER seitengleich auslösbar, Fußklonus links. Am 8.5. Anlage beidseitiger Ventrikeldrainagen wegen Ventrikelblutung. Seit 23.5. Spontanatmung. Juni 79: Ganz vereinzelt Blickbewegungen auf Anruf. Pupillen seitengleich übermittelweit, prompte

Lichtreaktion. Rhythmisches Hin- und Herwerfen des Kopfes, heftiges Zähneknirschen. Seit März 1980 in häuslicher Pflege mit schwerem hirnorganischen Psychosyndrom und Tetraspastik.

Befunde: EEG (7.6.) Schwere globale Allgemeinveränderung, Verdacht auf Herd links fronto-temporal. Bei Nasenseptumstich Auftreten von Muskelaktionspotentialen und für wenige Sekunden gehäuft schnelleren Frequenzen. Geringe Abflachung auf Anruf.

CT (19.12.79) Ausgedehnter Substanzdefekt rechts im Bereich der Stammganglien über mehrere Schichten, fraglicher Contusionsherd rechts temporo-basal. Interne und externe Hirnatrophie.

Patient 4: weiblich, 24 Jahre, untersucht am 12.10.79.

Vorgeschichte: Autounfall am 7.3.79. Bitemporale Kraniotomie. (27.6.) Linksbetonte Tetraspastik. Pupillen beidseits weit, ohne Lichtreaktion. Der rechte Bulbus stand nach außen oben. Die rechte Hand zeigte keine Spontanmotorik. Rhythmische, athetoide Bewegungsautomatismen der linken Hand. MER rechtsbetont. Unerschöpflicher Fußklonus rechts, Babinski-Reflex rechts positiv. Ungezielte Abwehrreaktion auf Schmerzreiz mit Abwendung, Stirnrunzeln und Kopfdrehung nach rechts.

(3.7.79) Reaktion auf Ansprache mit Kopfdrehen. 384 Tage post trauma Exitus durch Herz- Kreislaufversagen bei Urosepsis.

Befunde: CT (4.4.79) Regelrechtes Ventrikelsystem, normales Parenchym. EEG (4.10.79) Flaches, deutlich bis mittelschwer allgemeinverändertes EEG ohne Seitendifferenz mit Episoden gelegentlich eingestreuter schnellerer Frequenzen, rechts mehr als links. Auf akustische Reizung keine Änderung des Bildes. Eine Körper- oder Hirnsektion wurde nicht vorgenommen.

Patient 5: männlich, 50 Jahre, untersucht am 27.2.80.

Vorgeschichte: Verkehrsunfall am 4.12.79. Ausräumung eines akuten subduralen Hämatoms rechts. (5.12.)

Contusionsbedingte, intracerebrale Nachblutung fronto-temporal rechts. Reoperation. Postoperativ Mittelhirnsyndrom und nachfolgend apallisches Syndrom.

(16.1.80) Hydrocephalus internus, Drainage. Patient weiterhin nicht ansprechbar. Bulbusdeviation nach rechts. Muskeltonus der linken Extremität schlaff und ohne Spontanbewegung, rechtsseitig deutlicher Rigor. Ausreichende Spontanmotorik rechts. Cornealreflex beidseits positiv. Pupillen mittelweit mit prompter Lichtreaktion. 110 Tage post trauma Exitus im Herz- Kreislaufversagen.

Eine Körper- und Hirnsektion wurde nicht vorgenommen.

Patient 6: männlich, 55 Jahre, untersucht am 10.5.80.

Vorgeschichte: Polytrauma mit Schädelhirntrauma nach Verkehrsunfall am 10.3.80. Nicht bewußtlos gewesen.

Ausräumung eines retroperitonealen Hämatoms, Volumenmangelschock, 30-minütige Reanimation am 19.3.. Entwicklung des apallischen Syndroms. Keine Reaktion auf Anruf oder Schmerzreiz. Cornealreflex beidseits positiv. Pupillen eng mit prompter Lichtreaktion. Exitus 76 Tage post trauma im Herz- Kreislaufversagen.

Befunde: EEG (11.4.) Mittelgradige bis schwere Allgemeinveränderung, links stärker als rechts, ohne sicheren Herdnachweis. (8.5.) Deutlich allgemeinverändertes EEG. Auf akustische Reize keine Reaktion. CT (11.4.) Corticale Atrophie, bilaterale Hygrome, hypodense Bezirke im Bereich beider Stammganglien (Nucleus caudatus bds.).

Eine Körper- und Hirnsektion wurde nicht vorgenommen.

Patient 7: männlich, 34 Jahre, untersucht am 12.7.80.
Vorgeschichte: Am 17.5.80 Motorradunfall, sofort bewußtlos. Geringe Anisokorie bei links fraglich positiver, rechts negativer Lichtreaktion. Babinski-Reflex beidseits negativ. MER seitengleich auslösbar, Tonus normal. (9.-15.6.) Keine Reaktion auf Anruf. Pupillen isokor, Lichtreaktion gut, teilweise träge und paradox. Cornealreflex beidseits positiv. Schnauz- und Saugreflex auslösbar. Orale Automatismen mit Schmatzen und Gähnen. Linksbetonte Tetraspastik mit geringen Spontanbewegungen des rechten Armes. Beidseits unerschöpfliche Fußkloni. Wiederholt vegetative Krisen mit Hypertonie, Tachycardie, Hyperthermie, Hyperhidrosis. (16.-22.6.) MER linksbetont gesteigert in allen Etagen auslösbar, Babinski-Reflex beidseits positiv. Vorwiegende Blickrichtung nach rechts. Eindruck einer Blinzlabwehr. (23.-29.6.) Intermittierend auslösbarer Drohreflex. 130 Tage post trauma Exitus.

Befunde: EEG (9.7.) Mittel- bis schwere Allgemeinveränderung. Konstante Reaktion auf Schmerz und akustische Reize mit Delta-Wellenaktivierung und überlagerten rascheren Frequenzen. CT (17.5.) Massives, diffuses Hirnödem. Intracerebrale Blutung rechts parieto-temporo-occipital betont, um die Hinterhörner und an der Lamina quadrigemina. Außerdem schmales, subdurales Begleithämatom. Bifrontal kleinere hyperdense Einschlüsse. (1.6.) Geringgradige Entfaltung der Ventrikelräume. Dichteminderung des Marklagers bifrontal und occipital, rechts betont.

(25.6.) Starke Zunahme der intra- und extracerebralen Liquorräume.

Eine Körper- und Hirnsektion wurde nicht vorgenommen.

Patient 8: männlich, 17 Jahre, untersucht am 11.8.80.
Vorgeschichte: Polytrauma durch Verkehrsunfall am 5.7.80. Sofort bewußtlos. Offene Schädelfraktur rechts parieto-occipital mit Hirnsubstanzdefekt. Hirnteilresektion und Duraplastik. Patient nicht ansprechbar, Pupillen eng, isokor, träge Lichtreaktion. 146 Tage post trauma Exitus im protrahierten Herz- Kreislaufversagen.

Befunde: EEG (5.8.) Schwere Allgemeinveränderung links und schwerste Allgemeinveränderung rechts. Über lange Strecken isoelektrisches EEG. Bei Schmerzreizen Aktivierung von Alpha- und Theta-Wellen. CT (9.7.) Multiple Contusionsherde, Blutungsherde mit Einbruch in das Ventrikelsystem ohne Verdrängung der Hirnmittellinie. Eine Körper- und Hirnsektion wurde nicht vorgenommen.

Patient 9: männlich, 30 Jahre, untersucht am 3.10.80.
Vorgeschichte: Autounfall, sofort bewußtlos. Offene Impressionsfraktur rechts parieto-temporo-frontal. Subdurales Hämatom. Contusio bulbi rechts. Osteoklastische Entfernung der Knochenfragmente und Absaugen des epi- und subduralen Hämatoms. Rechte Pupille weit und lichtstarr. Linke Pupille mittelweit mit fraglicher Lichtreaktion. (19.8.) Spontanes Öffnen der Augen, Spontanbewegungen der Arme und Beine, keine adäquate Reaktion auf Anruf.

Befunde: EEG (28.11.) Mittelgradige Allgemeinveränderung. Schwere Funktionsstörung rechts temporal und zentral mit Ausbreitung nach frontal. CT (6.11.) In der Konvexität links frontal Gebiet verminderter Dichte. In der Frontalregion rechts kleine intraparenchymatöse Gebiete verminderter Dichte.

7.2. EEG-Befunde und Hormonsekretion der Patienten

Patient 1: Bei den EEG-Ableitungen erkennt man im Wachzustand Lidschlagartefakte und Muskelaktivität. Beim Übergang zum phänomenologischen Einschlafen, worunter auch im folgenden das Schließen der Augen, Nachlassen der motorischen Unruhe sowie Verlangsamung und Gleichmäßigerwerden der Atmung verstanden wird, tritt raschere, flachere Theta-Aktivität auf, Muskelaktivität findet sich nicht mehr. Die normale Organisation des Schlafes mit deutlich gegeneinander abgrenzbaren Schlafstadien läßt sich nicht nachweisen. Bei den Hormonuntersuchungen finden sich folgenden Befunde: (Abbildung 7).

- 1.) STH: Mittelwert 1,8 ng/ml (SEM 0,1 ng/ml), Maximalwert 4,7 ng/ml (17⁴⁰ Uhr), Nadir unterhalb der Nachweisgrenze (mehrmals gemessen). Zwischen 0⁰⁰ und 4²⁰ Uhr liegen alle gemessenen Werte unter 0,5 ng/ml. Es treten keine Peaks auf, auch nicht bei Schmerzreizen, die allerdings nicht systematisch gesetzt werden - wie auch im folgenden -, sondern durch notwendige Manipulationen am Venenkatheter oder Ähnliches hervorgerufen werden. Beim Auftreten rascherer Aktivitäten im EEG finden sich keine erhöhten STH-Werte.
- 2.) PRL: Mittelwert 9.6 ng/ml (SEM 0,3 ng/ml), Maximalwert 18,4 ng/ml (10⁴⁰ Uhr), Minimalwert 5,1 ng/ml (17⁰⁰ Uhr). Neben dem ersten Peak mit der Maximalkonzentration findet sich ein weiterer mit 17,5 ng/ml um 1²⁰ Uhr. Unterschiede in der PRL-Plasmakonzentration in der Nacht und am Tage sind nicht erkennbar, ebenfalls ist bei rascherer Aktivität im EEG kein PRL-Anstieg feststellbar. Zwischen 5⁰⁰ und 7⁰⁰ Uhr waren keine Blutentnahmen möglich. Schmerzreize haben keinen Einfluß auf die PRL-Sekretion.

- 3.) Cortisol: Mittelwert 67 ng/ml (SEM 1,8 ng/ml), Maximalwert 100 ng/ml (13⁴⁰ Uhr), Minimalwert 42 ng/ml (23²⁰ Uhr). Der Konzentrationsverlauf fluktuiert stark, ein Rhythmus oder Sekretions-episoden werden nicht gefunden. Die Vigilanz oder Schmerzreize haben keinen Einfluß auf die Plasma-Cortisol-Konzentration.

Patient 2: Es findet sich ein areaktives EEG mit wenigen Alpha- und Delta-Wellen, das sich auch in schlafähnlichen Zuständen nicht ändert. Eine Schlaforganisation findet sich nicht. Bei den Hormonuntersuchungen finden sich folgende Ergebnisse: (Abbildung 8).

- 1.) STH: Mittelwert 1,6 ng/ml (SEM 0,1 ng/ml), Maximalwert 4,4 ng/ml (20⁴⁰ Uhr), Minimalwert unterhalb der Nachweisgrenze (20⁰⁰ Uhr). Eine peak-ähnliche Sekretionsepisode findet sich zwischen 20⁰⁰ und 21²⁰ Uhr, 5 ng/ml werden jedoch nicht überschritten. Schmerzreize und schlafähnliche Zustände haben keinen Einfluß auf die Plasmakonzentration.
- 2.) PRL: Mittelwert 41,3 ng/ml (SEM 1,8 ng/ml), Maximalwert 91 ng/ml (1²⁰ Uhr), Minimalwert 16,1 ng/ml (21⁴⁰ Uhr). Über 24 Stunden findet sich ein sehr stark fluktuierender Verlauf. In der Nachtzeit von 21⁰⁰ bis 7⁰⁰ Uhr liegen die Plasmakonzentrationen deutlich höher als am Tage, zwischen 23⁰⁰ und 6⁰⁰ Uhr unterschreiten sie keinmal 40 ng/ml und erreichen Maximalwerte von 91 und 88,2 ng/ml. Tagsüber werden nur bei 12 Messungen 40 ng/ml geringfügig überschritten und zweimal 20 ng/ml unterschritten. In der Nachtzeit hat der Patient auch bei sehr hohen Plasma-PRL-Konzentrationen die Augen geöffnet, die Maximalkonzentration wird erreicht, als der Patient abge-

saugt wird und EEG-Elektroden neu geklebt werden. Bei anderen Schmerzreizen (auch Absaugen) findet sich kein PRL-Anstieg. Zeitliche Zusammenhänge zwischen schlafähnlichen Zuständen und hohen PRL-Konzentrationen können nicht gefunden werden.

- 3.) Cortisol: Mittelwert 89 ng/ml (SEM 2,9 ng/ml), Maximalwert 155 ng/ml (1⁴⁰ Uhr), Minimalwert 55 ng/ml (19⁰⁰ Uhr). Zwischen 24⁰⁰ und 8⁰⁰ Uhr scheinen die Konzentrationen geringfügig höher zu liegen als im übrigen Tagesverlauf. Der Maximalwert wird im zeitlichen Zusammenhang mit Schmerzreizen erreicht. Die Vigilanz hat keinen Einfluß auf den Sekretionsverlauf. Außer der oben beschriebenen lassen sich keine weiteren Sekretionsepisoden abgrenzen.

Patient 3: Bei einer kurzen elektroencephalographischen Ableitung findet sich im sogenannten Wachzustand, erkennbar an den geöffneten Augen, eine Theta- bis Delta-Aktivität, in schlafähnlichen Zuständen hingegen eine höheramplitudige polymorphe Delta-Aktivität. Eine typische Schlaforganisation fehlt. Die Sekretionsverläufe von STH, PRL und Cortisol zeigt Abbildung 9.

- 1.) STH: Mittelwert 3,1 ng/ml (SEM 0,5 ng/ml), Maximalwert über 20 ng/ml (20⁰⁰ Uhr), Minimalwert 0,6 ng/ml (mehrmals gemessen zwischen 4⁰⁰ und 8⁰⁰ Uhr). Zum Zeitpunkt der maximalen Konzentration sind die Augen geschlossen, im EEG ist eine polymorphe Delta-Aktivität nachweisbar. Es wurden vier Peaks zwischen 5 und 10 ng/ml und ein Peak über 20 ng/ml gefunden. Zusätzlich fanden sich bei drei weiteren Einzelbestimmungen zwischen 16⁰⁰ und 20⁰⁰ Uhr Konzentrationen zwischen 5,3 und 5,9 ng/ml. Zeitliche Zusammenhänge

von Schmerzreizen und STH-Peaks sind nicht dokumentiert. Dreimal sind die Augen geschlossen, ohne daß es zu einem STH-Anstieg kommt.

- 2.) PRL: Mittelwert 11,4 ng/ml (SEM 0,4 ng/ml), Maximalwert 18,9 ng/ml (8⁰⁰ Uhr), Minimalwert 3,2 ng/ml (15⁰⁰ Uhr). Die Plasmakonzentrationen zeigen zwischen 8⁰⁰ und 16⁰⁰ Uhr eine deutlich fallende Tendenz, um anschließend wieder anzusteigen. Zum Zeitpunkt des Nachweises polymorpher Delta-Aktivität schwanken die PRL-Werte zwischen 11,2 und 16,1 ng/ml, als der Höchstwert erreicht wird, ist der Patient wach. Zum Zeitpunkt des Nadirs hat der Patient die Augen geöffnet. Schmerzreize haben keinen Einfluß auf die PRL-Konzentrationen.
- 3.) Cortisol: Mittelwert 74 ng/ml (SEM 3 ng/ml), Maximalwert 130 ng/ml (9²⁰ Uhr), Minimalwert 28 ng/ml (22²⁰ Uhr). Der Verlauf der Cortisol-Plasmakonzentration fluktuiert stark, ohne daß längere Sekretionsepisoden gegeneinander abgrenzbar wären. Das spätabendliche Sekretionsminimum unter 50 ng/ml ist nicht sicher nachweisbar. Vigilanz und Schmerzreize scheinen keinen Einfluß auf die Sekretion zu haben.

Patient 4: Im EEG finden sich im sogenannten Wachzustand eine Theta- bis Delta-Aktivität, bei schlafähnlichen Zuständen eine höheramplitudige polymorphe Delta-Aktivität. Die 24-Stunden-Verläufe der Hormonsekretion zeigt Abbildung 10.

- 1.) STH: Mittelwert 1,6 ng/ml (SEM 0,3 ng/ml), Maximalwert 17,7 ng/ml (8⁰⁰ Uhr), Minimalwert 0,5 ng/ml (mehrmals gemessen). Im 24-Stunden-Verlauf der STH-Plasmakonzentration lassen sich zwei Peaks mit Konzentrationen zwischen 5 und 10 ng/ml,

ein Peak zwischen 10 und 20 ng/ml und zwei weitere Sekretionsepisoden mit Konzentrationen unter 5 ng/ml erkennen. Klinisch ist der Patient zum Zeitpunkt der Messung des Maximalwertes wach. Bei nur einem Peak läßt sich ein Zusammenhang mit einem Schmerzreiz (Kathetermanipulation) erkennen (10⁰⁰ bis 12⁰⁰ Uhr). Zweimal zeigte die Patientin klinisch deutliche Schmerzreaktionen, ohne daß ein STH-Anstieg folgte. Ab 6⁰⁰ Uhr zeigt die Patientin deutlich einen schlafähnlichen Zustand, im EEG finden sich höheramplitudige, polymorphe Delta-Aktivitäten. Mit 60-minütiger Verzögerung folgt ein Anstieg der STH-Konzentration auf maximal 7,8 ng/ml. Im übrigen Tagesverlauf finden sich immer nur sehr kurzfristige Schlafepisoden (Minuten). Eine Rhythmik der STH-Sekretionsepisoden ist nicht erkennbar.

- 2.) PRL: Mittelwert 2,6 ng/ml (SEM 0,3 ng/ml), Maximalwert 12,5 ng/ml (8⁰⁰ Uhr), Minimalwert 0,7 ng/ml (24⁰⁰ Uhr). Es zeichnet sich ein Anstieg während der Nachtzeit (Beginn ca. 5³⁰ Uhr) im zeitlichen Zusammenhang mit schlafähnlichem Zustand der Patientin ab. Tagsüber kommt es zu einem Abfall der Plasmakonzentrationen. Im Tagesverlauf fluktuieren die Konzentrationen zwischen 1 und 4 ng/ml ohne sichtbare Veränderungen durch Schmerzreize. Auffallend ist die zeitliche Koinzidenz des Anstieges des PRL und des STH in der späten Nacht bei schlafähnlichem Zustand und der Abfall der Konzentrationen in den Morgenstunden.
- 3.) Cortisol: Mittelwert 82 ng/ml (SEM 3,2 ng/ml), Maximalwert 140 ng/ml (1⁰⁰ Uhr), Minimalwert 31 ng/ml (17⁴⁰ Uhr). Konzentrationsunterschiede zwischen Tag und Nacht finden sich nicht, ein spätabendliches Sekretionsminimum sowie einzelne deutlich gegeneinander abgrenzbare Sekretions-

episoden lassen sich nicht erkennen. Vigilanz und Schmerzreize haben keinen Einfluß auf die Plasmakonzentrationen.

In den übrigen Fällen wurde kein EEG registriert.

Patient 5: Die 24-Stunden-Verläufe der Hormone zeigt Abbildung 11.

- 1.) STH: Mittelwert 1,7 ng/ml (SEM 0,2 ng/ml), Maximalwert 8,5 ng/ml (2²⁰ Uhr), Minimalwert unterhalb der Nachweisgrenze (mehrmals gemessen). Insgesamt drei Peaks zwischen 5 und 10 ng/ml ließen sich abgrenzen. Ein Peak tritt ohne jegliche Zuordnung zu Schlaf oder Schmerz auf, bei einem Peak ist im Protokoll vermerkt, daß der Patient auffallend motorisch unruhig ist, ohne daß ein Schmerzreiz erkennbar war, bei dem letzten Peak befindet sich der Patient eindeutig in einem schlafähnlichen Zustand. Bei zwei weiteren Schlafepisoden tritt keine Sekretionssteigerung auf. Eine Sekretionsepisode findet sich ebenfalls ohne Zusammenhang zu Vigilanz und Schmerz.
- 2.) PRL: Mittelwert 11,6 ng/ml (SEM 0,4 ng/ml), Maximalwert 19,2 ng/ml (19⁰⁰ Uhr), Minimalwert 3.1 ng/ml (1⁰⁰ Uhr). Der Patient zeigt eine relativ hohe und variable Plasmakonzentration. Die Konzentrationen scheinen zwischen 1⁰⁰ und 8⁰⁰ Uhr niedriger zu liegen als in der übrigen Tageszeit. U.U. läßt sich zwischen 17⁴⁰ und 1⁰⁰ Uhr eine Phase vermehrter Sekretion abgrenzen. In diese Sekretionsperiode fällt klinisch die Phase auffallender motorischer Unruhe. Zum Zeitpunkt des mit Schlaf zusammenfallenden STH-Peaks findet sich parallel ein Anstieg der PRL-Konzentration von 4,8 ng/ml auf 11,4 ng/ml. In der zweiten Schlafphase, in der kein STH-Peak nachweisbar ist,

steigt die PRL-Konzentration nahezu kontinuierlich von 5,9 (4^{20} Uhr) auf 14,3 ng/ml (7^{00} Uhr) an. Weitere Zuordnungen zu Vigilanz oder Schmerzreizen scheinen nicht möglich.

- 3.) Cortisol: Mittelwert 130 ng/ml (SEM 7,3 ng/ml), Maximalwert 302 ng/ml (10^{20} Uhr), Minimalwert 31 ng/ml (4^{20} Uhr). Neben dem sehr stark fluktuierenden Verlauf der Cortisol-Plasmakonzentrationen lassen sich wiederum zwei Sekretionsperioden deutlich erkennen, die zeitlich ebenfalls mit der Phase motorischer Unruhe bzw. dem schlafähnlichen Zustand zusammenfallen. Über 24 Stunden scheinen die Plasmakonzentrationen kontinuierlich bis zum Nadir abzufallen und folgend wieder langsam anzusteigen. Weitere Sekretionsepisoden lassen sich nicht erkennen. Vigilanz und Schmerzreize führen zu keinen weiteren Veränderungen des Sekretionsverlaufes.

Patient 6: Die 24-Stunden-Verläufe der Hormone zeigt Abbildung 12.

- 1.) STH: Mittelwert 1,0 ng/ml (SEM 0,1 ng/ml), Maximalwert 5,5 ng/ml (7^{40} Uhr), Minimalwert unterhalb der Nachweisgrenze (mehrmals gemessen). Im Verlauf der 24 Stunden findet sich bei diesem Patienten nur ein Peak über 5 ng/ml. Zu diesem Zeitpunkt findet sich klinisch ein schlafähnlicher Zustand. Während zwei weiterer Schlafphasen kommt es zu einem Anstieg der STH-Konzentration auf 3,8 bzw. 4,1 ng/ml. Drei Schlafphasen bleiben ohne STH-Anstieg. Schmerzreize haben keinen Einfluß auf die Sekretion.
- 2.) PRL: Mittelwert 17,5 ng/ml (SEM 0,5 ng/ml), Maximalwert 25,6 ng/ml (21^{20} Uhr), Minimalwert 7,6 ng/ml (15^{20} Uhr). Es läßt sich weder ein eindeutiger Abfall der Konzentrationen tagsüber, noch

ein Anstieg während der Nacht bzw. während schlafähnlicher Zustände nachweisen. Jedoch lassen sich drei größere Sekretionsperioden zwischen 10²⁰ und 14²⁰ Uhr, zwischen 15²⁰ und 19⁰⁰ Uhr sowie zwischen 19⁴⁰ und 23⁰⁰ finden. Zuordnungen dieser Episoden zu Vigilanz oder Schmerzreizen sind nicht möglich.

- 3.) Cortisol: Mittelwert 140 ng/ml (SEM 5,4 ng/ml), Maximalwert 237 ng/ml (0²⁰ Uhr), Minimalwert 51 ng/ml (21⁴⁰ Uhr). Im Cortisol-Tagesverlauf ist die Phase der minimalen Sekretionsaktivität nicht nachweisbar. Fraglich lassen sich ohne Synchronisation mit Peaks anderer Hormone oder schlafähnlicher Zustände drei Sekretionsperioden abgrenzen (13⁴⁰-17⁰⁰ Uhr, 19²⁰-21⁴⁰ Uhr, 23⁰⁰-2²⁰ Uhr). Der erste Peak fällt zusammen mit Pflegemaßnahmen und Schmerzreizen, der zweite mit Schmerzreizen, der dritte ohne jede Zuordnungsmöglichkeit. Zweimal erfolgten Schmerzreize ohne erkennbare Cortisolerhöhung.

Patient 7: Die Sekretionsverläufe der Hormone zeigt Abbildung 13.

- 1.) STH: Mittelwert 2,7 ng/ml (SEM 0,4 ng/ml), Maximalwert 20,8 ng/ml (17⁴⁰ Uhr), Minimalwert unterhalb der Nachweisgrenze (mehrmals gemessen). Im 24-Stunden-Verlauf lassen sich sechs Peaks abgrenzen, wovon dreimal Werte zwischen 5 und 10 ng/ml, zweimal Werte zwischen 10 und 20 ng/ml und der Maximalwert über 20 ng/ml erreicht werden. Zwischen 14²⁰ und 14⁴⁰ Uhr schläft der Patient, ohne daß es zu einem STH-Anstieg kommt. Vier weitere Schlafphasen lassen sich zwischen 19⁴⁰ und 20⁰⁰ Uhr, 21⁴⁰ und 22⁴⁰ Uhr, 0²⁰ und 1²⁰ Uhr und 5⁰⁰ und 6²⁰ Uhr abgrenzen. Jeweils mit 1- bis 2-stündiger Verzögerung kommt es zu

einem Anstieg des STH. Die beiden übrigen Peaks lassen sich mit Schmerzreizen in Verbindung bringen, um 12⁰⁰ Uhr wurde der Patient umgebettet und gelagert, um 17²⁰ Uhr wurde der Venenkatheter erneuert.

2.) PRL: Mittelwert 35,4 ng/ml (SEM 0,9 ng/ml), Maximalwert 50,6 ng/ml (22²⁰ Uhr), Minimalwert 20,9 ng/ml (7⁴⁰ Uhr). Der Verlauf des PRL fluktuiert stark, es läßt sich jedoch ein langsamer Abfall von Beginn des Versuchs bis gegen 16⁰⁰ Uhr und ein deutlicher Anstieg bis 1⁰⁰ Uhr (in diese Phase fallen drei der fünf Schlafepisoden) und wiederum ein schneller Abfall der PRL-Konzentrationen bis zum Erreichen des Nadirs feststellen. Der Maximalwert wird zu einer Zeit gemessen, wo der Patient schläft. Eindeutige Zusammenhänge zwischen Schmerzreizen und Veränderungen der PRL-Konzentrationen lassen sich nicht finden.

3.) Cortisol: Mittelwert 166 ng/ml (SEM 8,6 ng/ml), Maximalwert 399 ng/ml (5²⁰ Uhr), Minimalwert 53 ng/ml (1⁴⁰ Uhr). Die Konzentrationen fluktuieren sehr stark. Sekretionsepisoden lassen sich nicht abgrenzen, bei Schmerzreizen läßt sich keine Synchronisierung mit Cortisol-Veränderungen nachweisen.

Patient 8: Die Sekretionsverläufe der Hormone zeigt Abbildung 14.

1.) STH: Mittelwert 5,2 ng/ml (SEM 0,7 ng/ml), Maximalwert 27,4 ng/ml (7²⁰ Uhr), Minimalwert 1,2 ng/ml (11⁴⁰ und 12²⁰ Uhr). Es lassen sich sieben Peaks abgrenzen, weitere dreimal kommt es zu Sekretionsepisoden. Zwischen 5 und 10 ng/ml finden sich zwei Peaks, zwischen 10 und 20 ng/ml

ebenfalls zwei Peaks, über 20 ng/ml finden sich drei Peaks. Um 10²⁰ und 24⁰⁰ Uhr (Peaks) hat der Patient die Augen geschlossen, um 13²⁰ Uhr (Peak) wurde ein neuer Venenzugang gelegt. Von 14⁰⁰ bis 15⁰⁰ Uhr schläft der Patient, ohne daß es zu einer STH-Erhöhung kommt. Um 16²⁰ Uhr werden ihm Fäden am Bein gezogen, es kommt zu einem Anstieg auf 3,7 ng/ml. Zwischen 20⁰⁰ und 1²⁰ schläft der Patient, erst um 23⁴⁰ Uhr kommt es zu einem steilen Anstieg der STH-Sekretion. Um 17⁴⁰ Uhr, 3⁰⁰ Uhr, 5²⁰ und 7²⁰ Uhr kommt es ohne äußerlich erkennbare Ursache zum STH-Anstieg.

- 2.) PRL: Mittelwert 60 ng/ml (SEM 0,7 ng/ml), Maximalwert 70,9 ng/ml (4⁰⁰ Uhr), Minimalwert 42,9 ng/ml (14²⁰Uhr). Sekretionsepisoden lassen sich nicht finden, ein Zusammenhang zwischen Schlaf, Nacht, Schmerzreizen und Sekretionsveränderungen ist nicht erkennbar.
- 3.) Cortisol: Mittelwert 169 ng/ml (SEM 17,1 ng/ml), Maximalwert 600 ng/ml (2⁴⁰ und 3⁰⁰ Uhr), Minimalwert 28 ng/ml (20²⁰ Uhr). Beim Cortisol fällt die Synchronisierung der Sekretionsepisoden mit den Peaks des STH auf. Zusätzlich findet sich um 15²⁰ Uhr im Zusammenhang mit Absaugmaßnahmen (STH-Anstieg auf 3,7 ng/ml) ein deutlicher Peak.

Patient 9: Die Sekretionsverläufe der Hormone zeigt Abbildung 15.

- 1.) STH: Mittelwert 3,4 ng/ml (SEM 0,3 ng/ml), Maximalwert 11,5 ng/ml (14⁴⁰ Uhr), Minimalwert 0,9 ng/ml (mehrmals gemessen). Es lassen sich fünf Peaks, drei zwischen 5 und 10 ng/ml und zwei zwischen 10 und 20 ng/ml sowie fünf Sekretionsepisoden nachweisen. Um 14⁴⁰ Uhr hat der Patient Besuch (Streß ?), um 15⁴⁰ Uhr wird er abgesaugt,

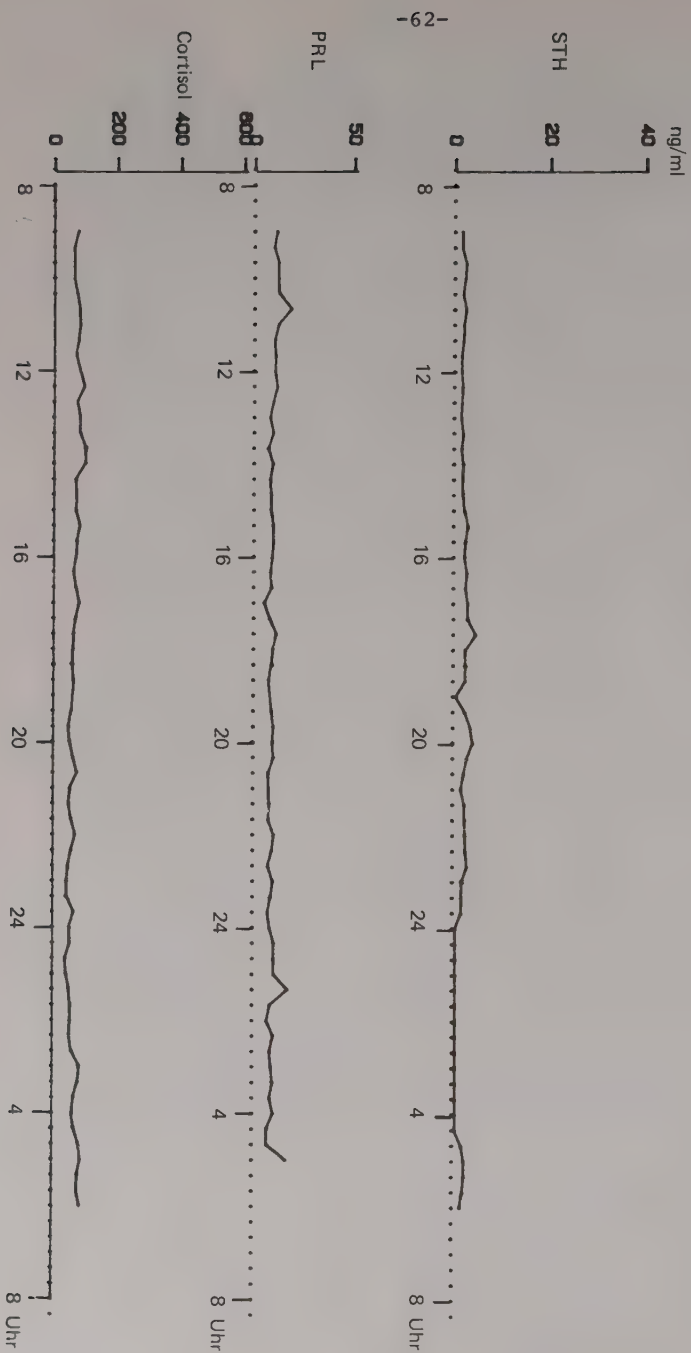
um 21⁰⁰ Uhr schläft er, um 2²⁰ Uhr wird der Venenkatheter erneuert, um 6⁰⁰ ist der Patient wach, ein Schmerzreiz wird nicht gesetzt. Zwischen 0²⁰ und 1⁰⁰ Uhr schläft der Patient, ohne daß es zu einer STH-Sekretion kommt.

2.) PRL: Mittelwert 9,5 ng/ml (SEM 0,5 ng/ml), Maximalwert 23.1 ng/ml (19⁴⁰ Uhr), Minimalwert 2,9 ng/ml (8⁰⁰ Uhr). Auffallend ist die sehr hohe PRL-Sekretion zu den Zeiten, zu denen der Patient schläft (20⁰⁰-23⁰⁰ Uhr und 0³⁰-2⁰⁰ Uhr). Zwei weitere Sekretionsepisoden (9⁰⁰-10⁰⁰ Uhr, 13⁰⁰-14⁰⁰ Uhr) stehen jedoch nicht in zeitlichem Zusammenhang mit Schlafepisoden, von 13³⁰ bis 14⁰⁰ Uhr allerdings wurde der Patient krankengymnastisch versorgt. Die übrigen Schmerzreize fallen jedoch nicht mit einem PRL-Anstieg zusammen.

3.) Cortisol: Mittelwert 61 ng/ml (SEM 4 ng/ml), Maximalwert 144 ng/ml (7²⁰ Uhr), Minimalwert 16 ng/ml (20⁰⁰ Uhr). Es findet sich eine Phase sehr geringer Sekretion zwischen 17⁰⁰ und 22⁰⁰ Uhr. Anschließend kommt es zu einem kontinuierlichen Anstieg der Plasmakonzentrationen bis zum Erreichen des Maximalwertes. Während der krankengymnastischen Betreuung und den Absaugmaßnahmen kommt es regelmäßig zu Sekretionsanstiegen, es treten jedoch auch ohne erkennbare Ursache Peaks auf (18⁴⁰, 22⁴⁰, 5⁰⁰, 7²⁰ Uhr). Bemerkenswert ist allerdings die Synchronisierung zwischen STH- und Cortisol-Peaks.

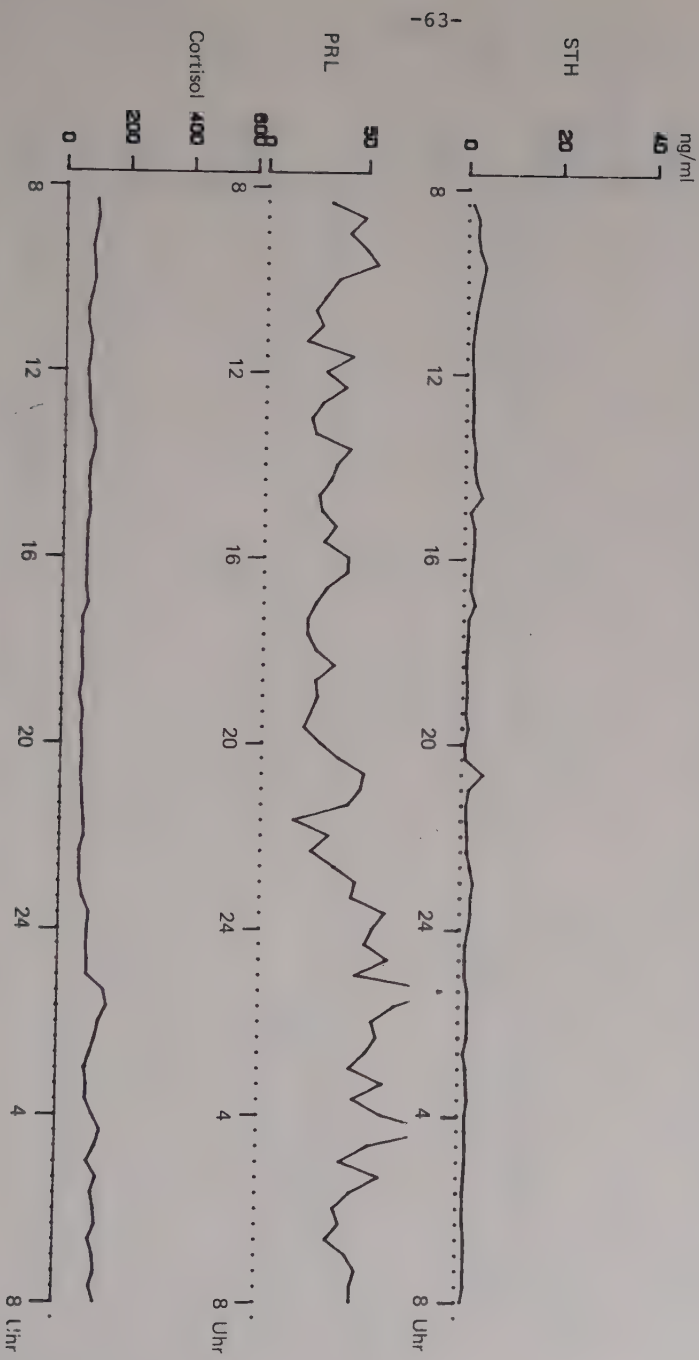
- 7.3. Abbildungen der Sekretionsverläufe der
Apalliker und der EEG-Daten und Sekretions-
verläufe der Kontrollpersonen

Abb. 7



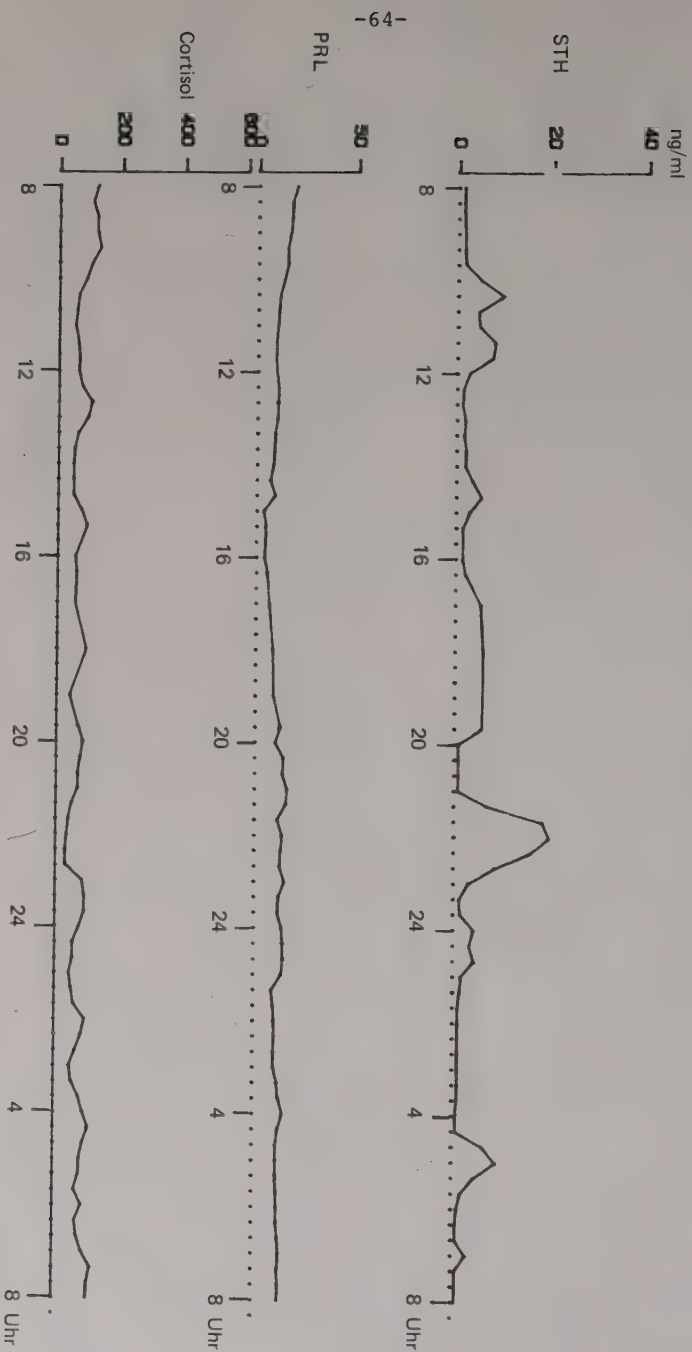
Patient 2, ♂, 47 J

Abb.8



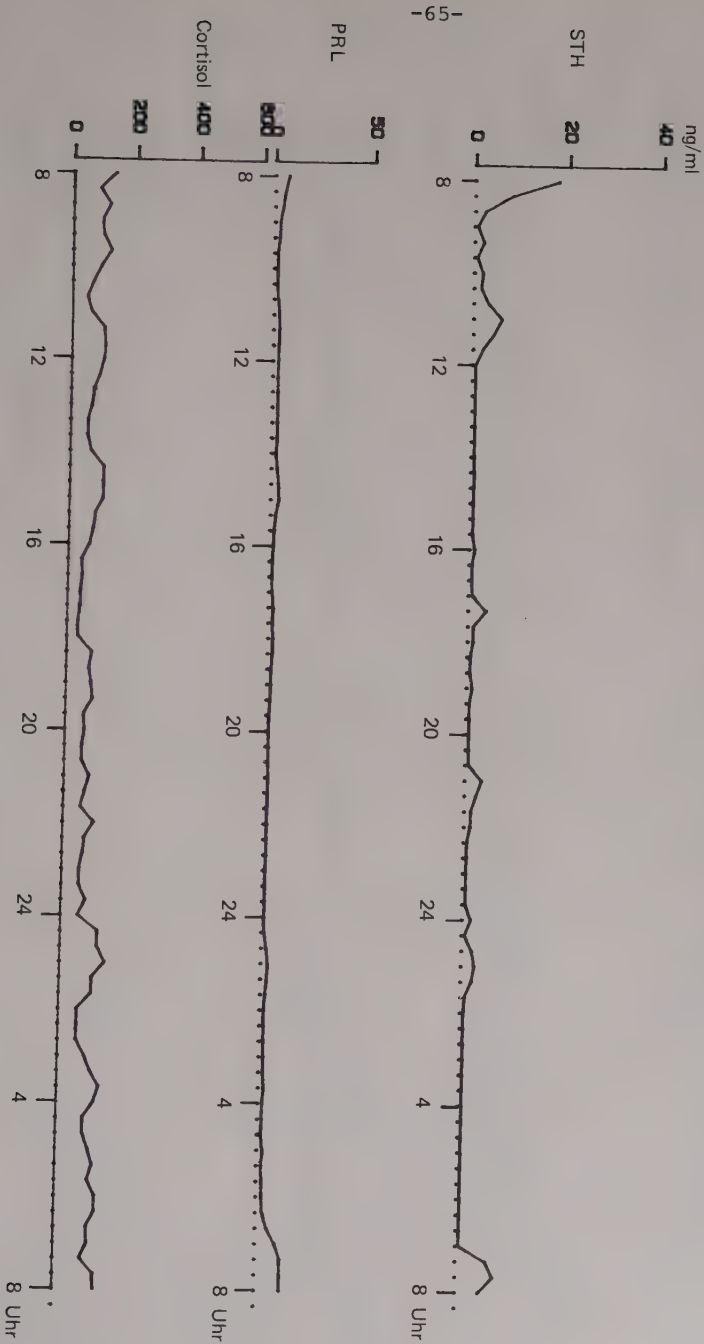
Patient 3, ♂, 16 J

Abb 9



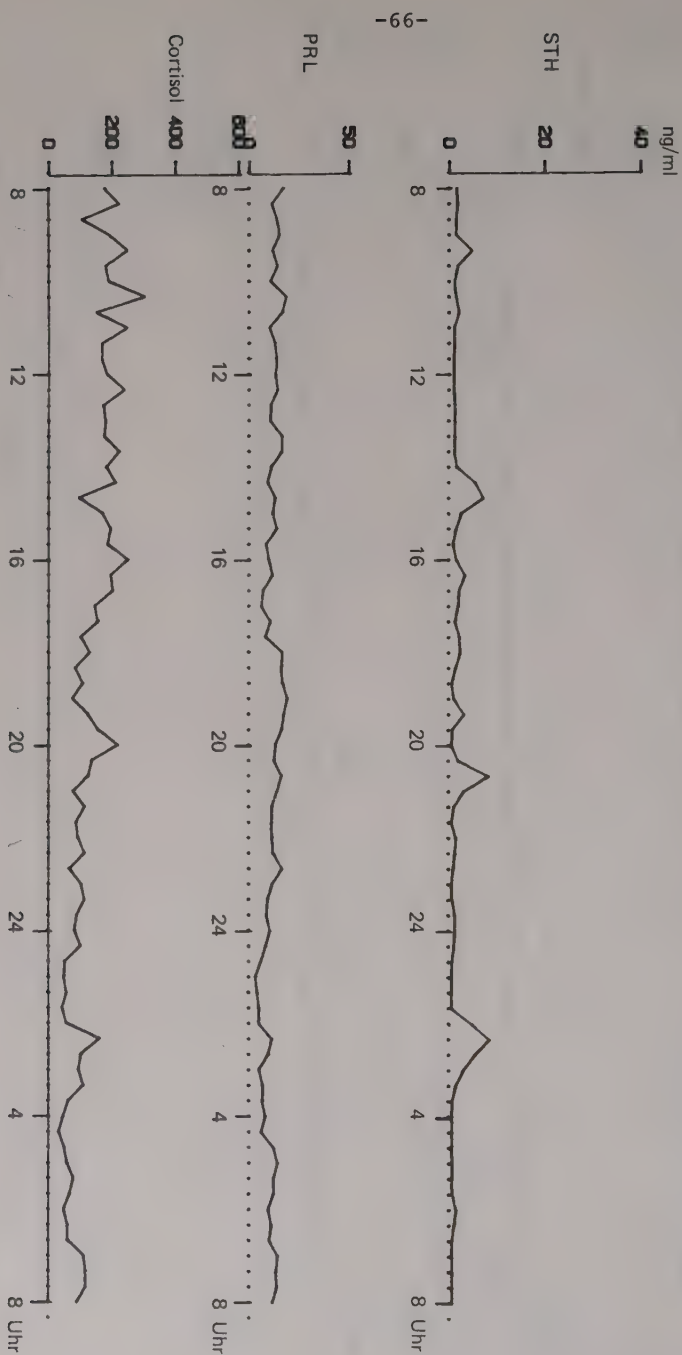
Patient 4, ♀, 24 J

Abb. 10



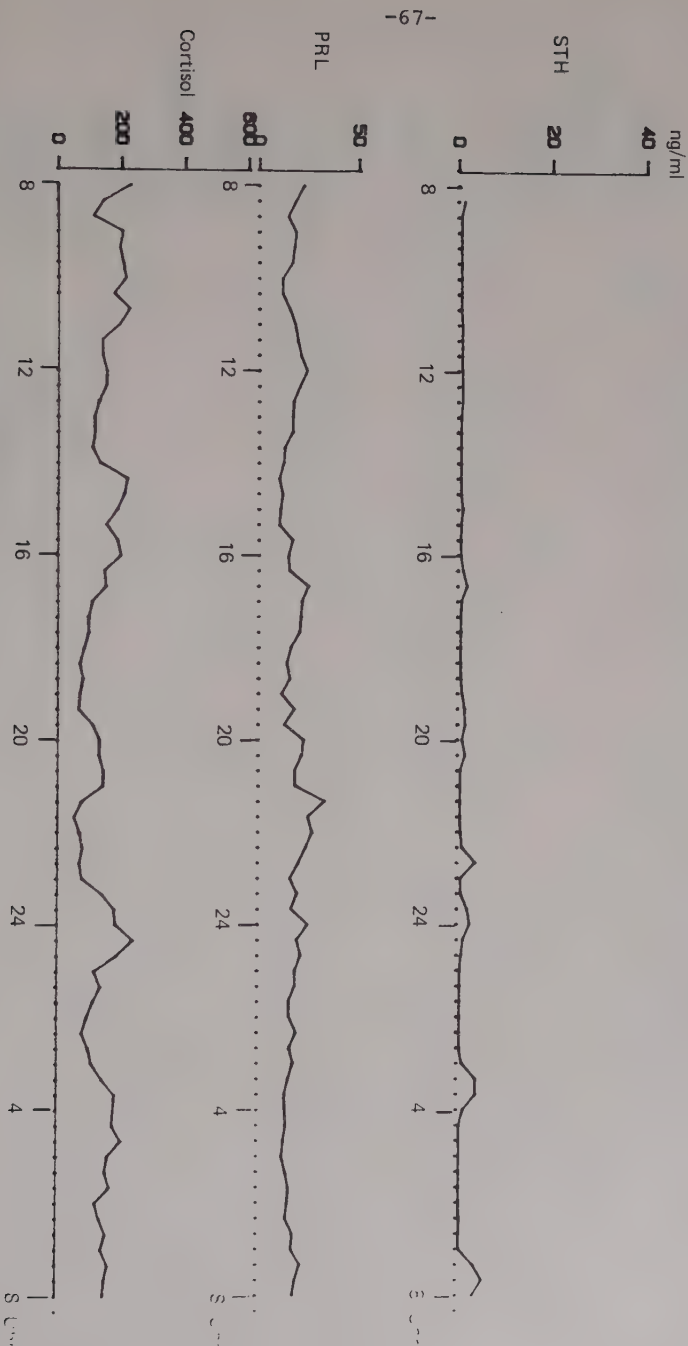
Patient 5, ♂, 50 J

Abb. 11



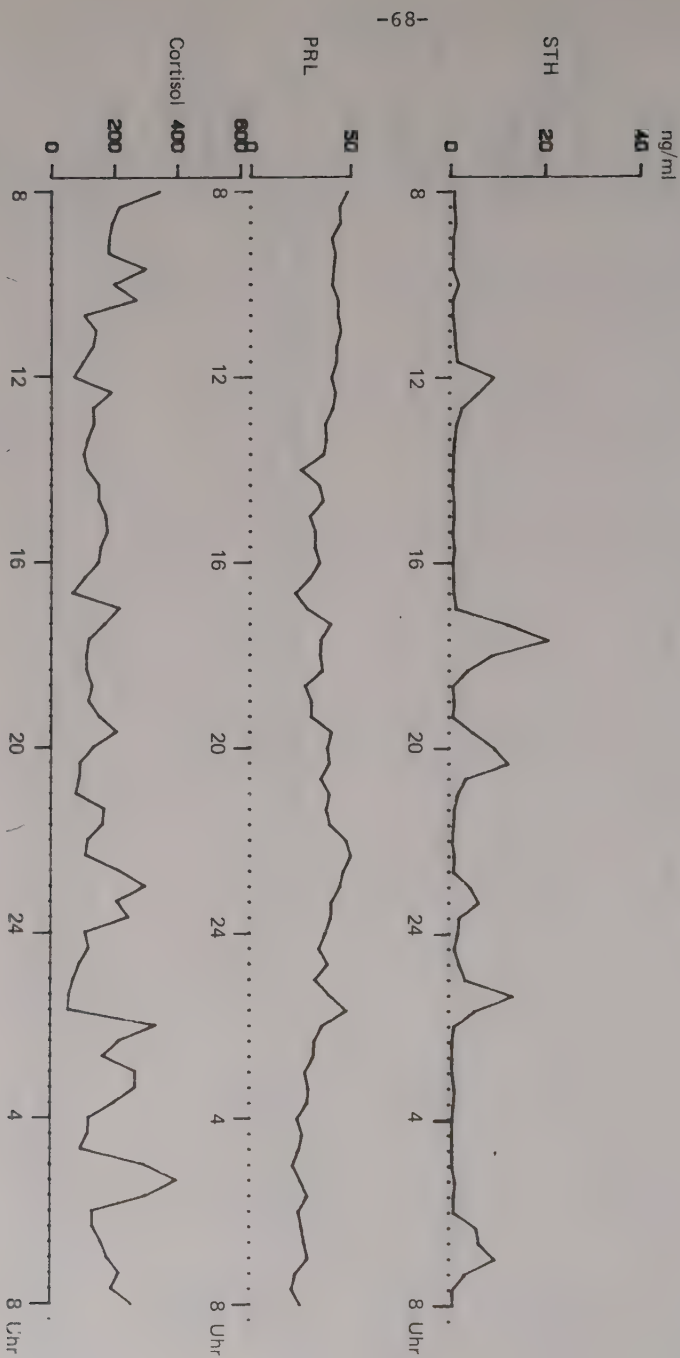
Patient 6, ♂, 55 J

Abb.12



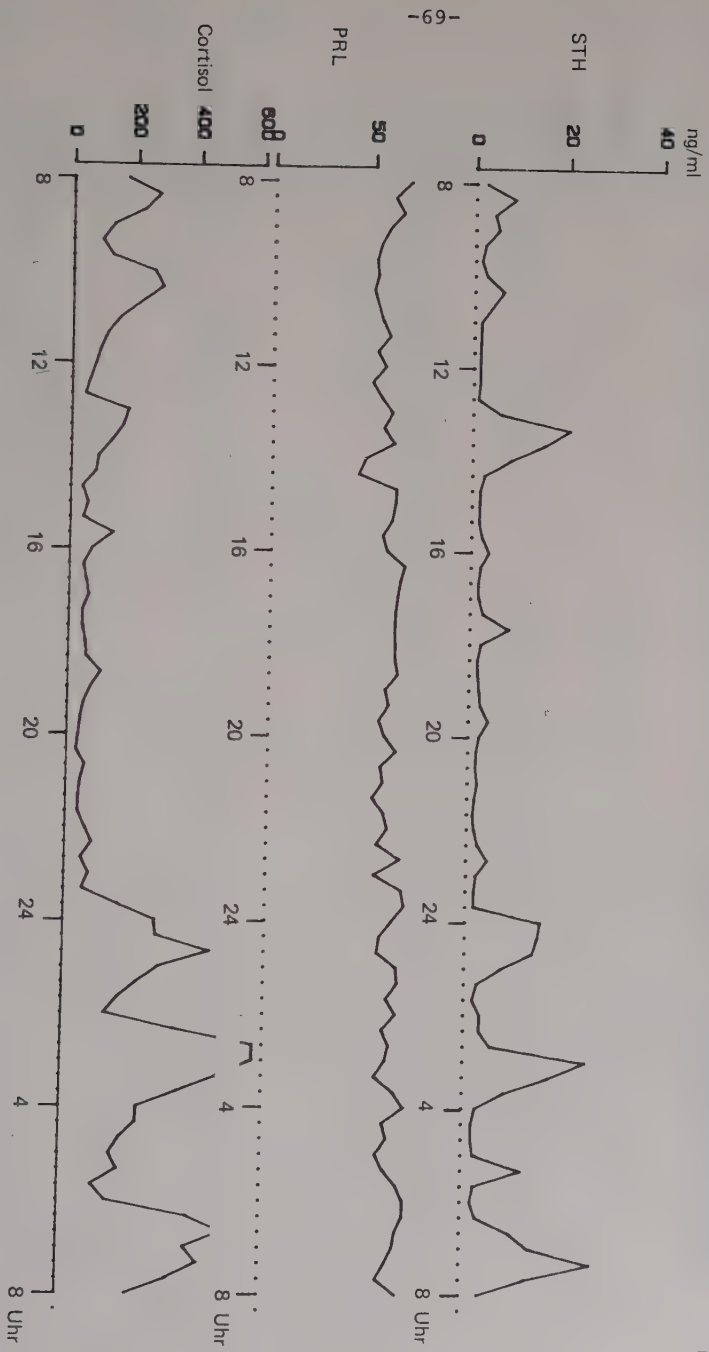
Patient 7, ♂, 34 J

Abb13



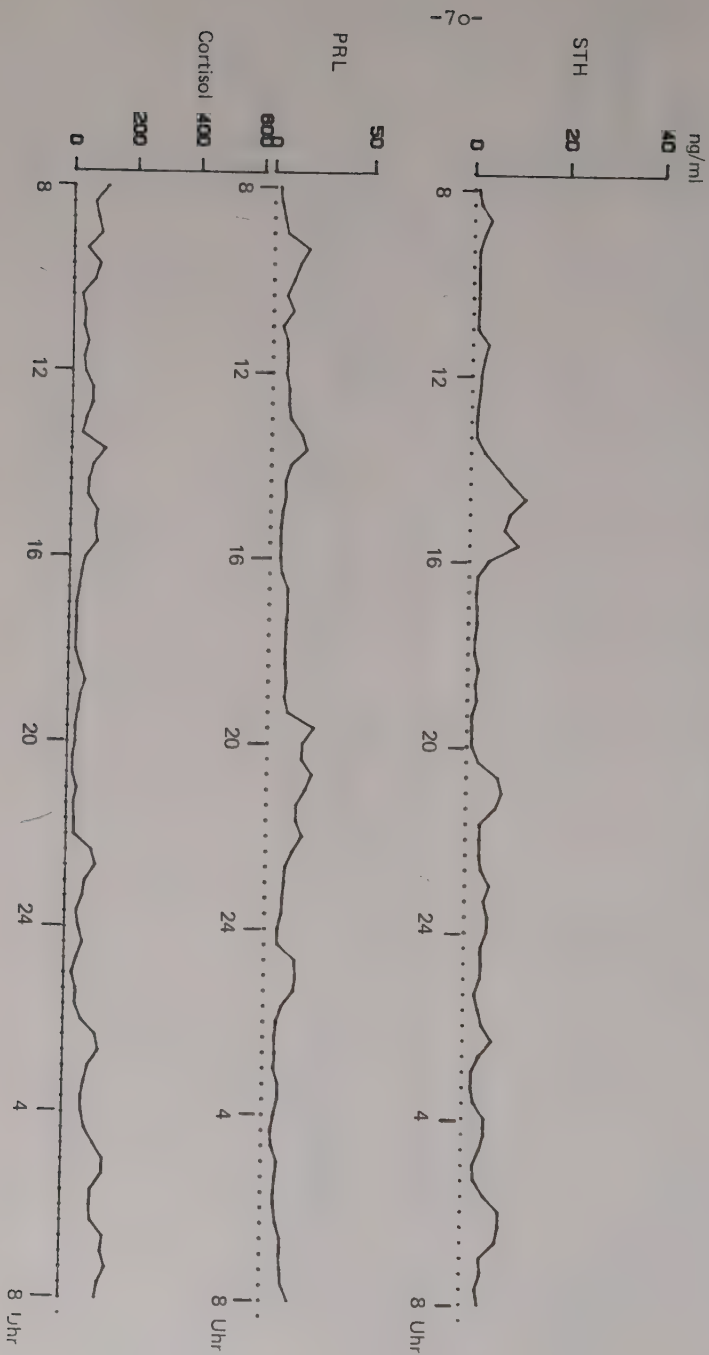
Patient 8, ♂, 17 J

Abb.14



Patient 9, 6, 30 J

Abb.15



Kontrollperson 1, δ , 47 J

Abb.16

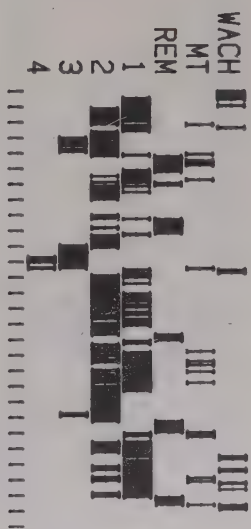
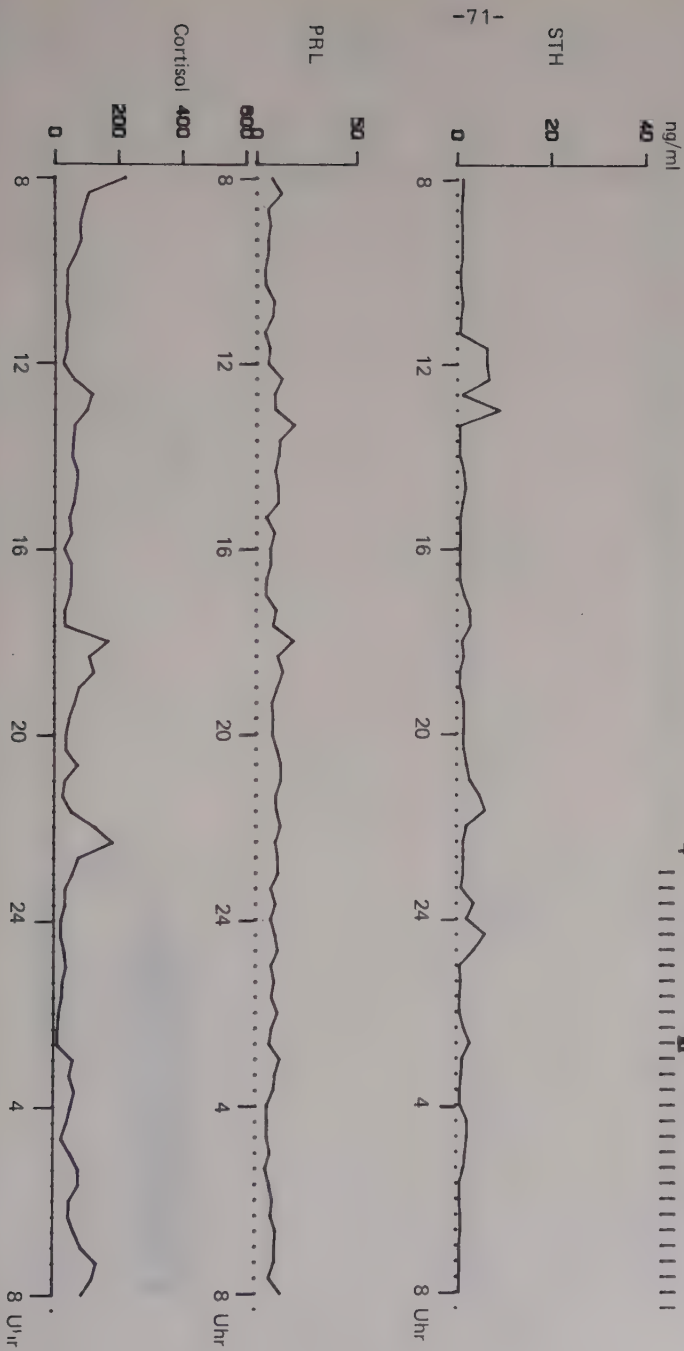
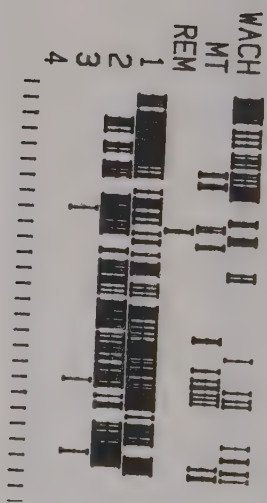


Abb. 17



ng/ml

40

20

0

8 12 16 20 24 4 8 Uhr

-72-

STH

PRL

Cortisol

50

400

200

0

8 12 16 20 24 4 8 Uhr

Kontrollperson 3, ♂, 23 J

Abb.18



-73-

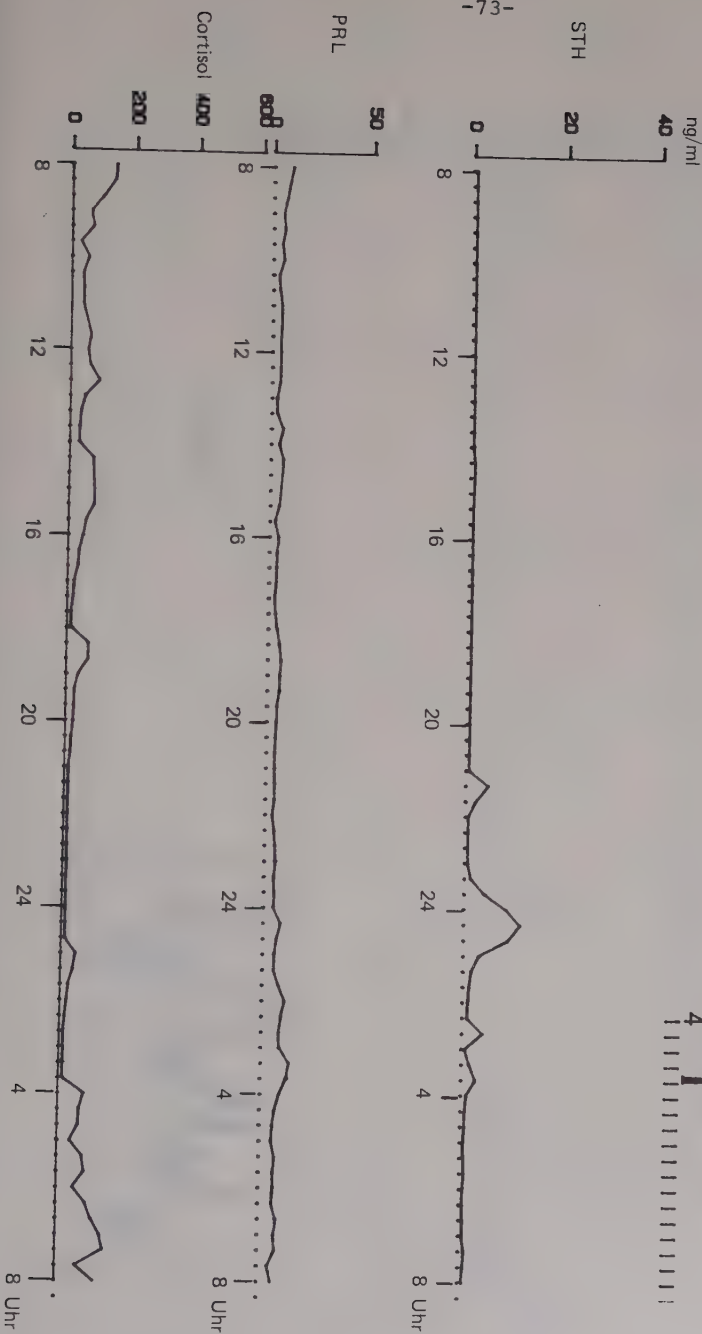
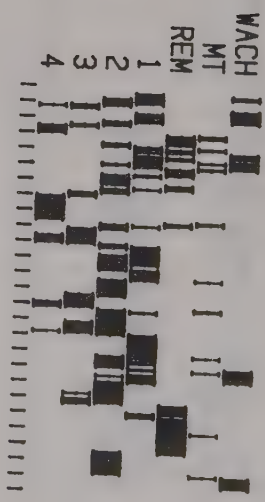


Abb. 19



-74-

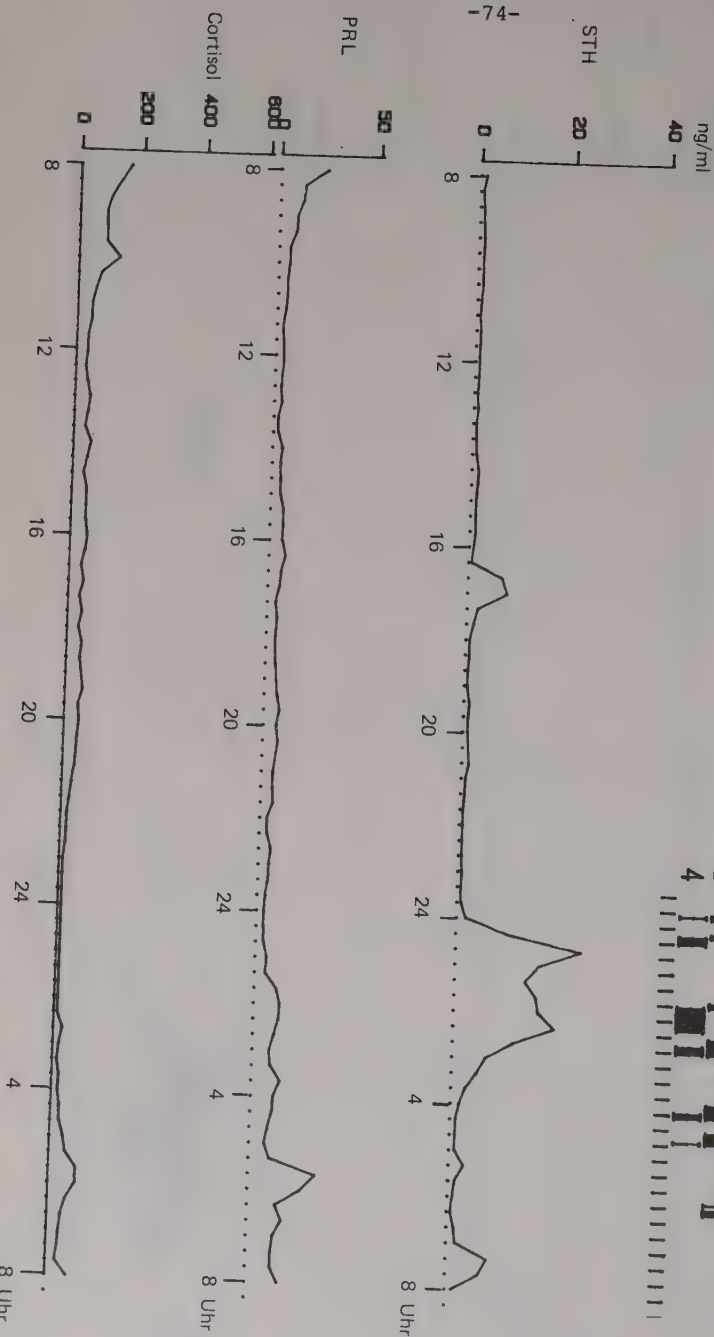
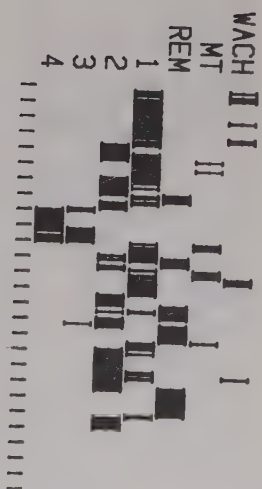
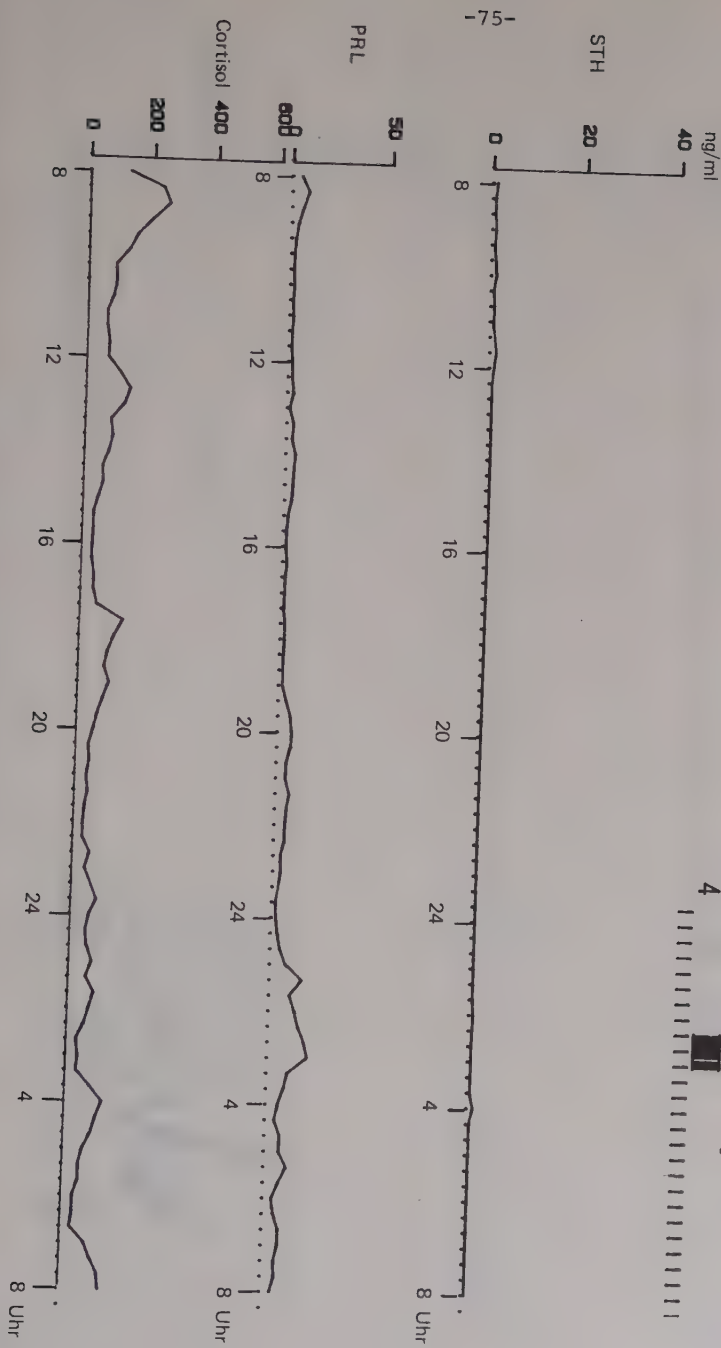
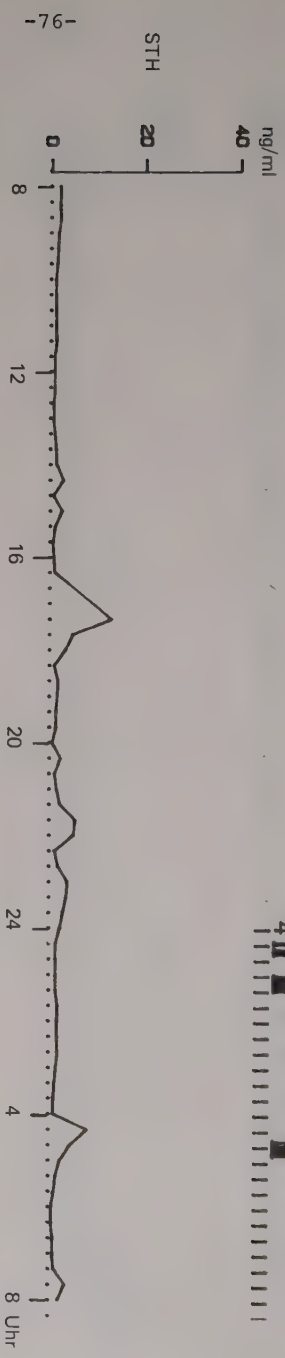
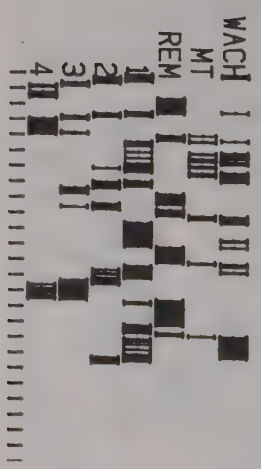


Abb. 20



Kontrollperson 6, ♂, 71 J

Abb. 21



-76-

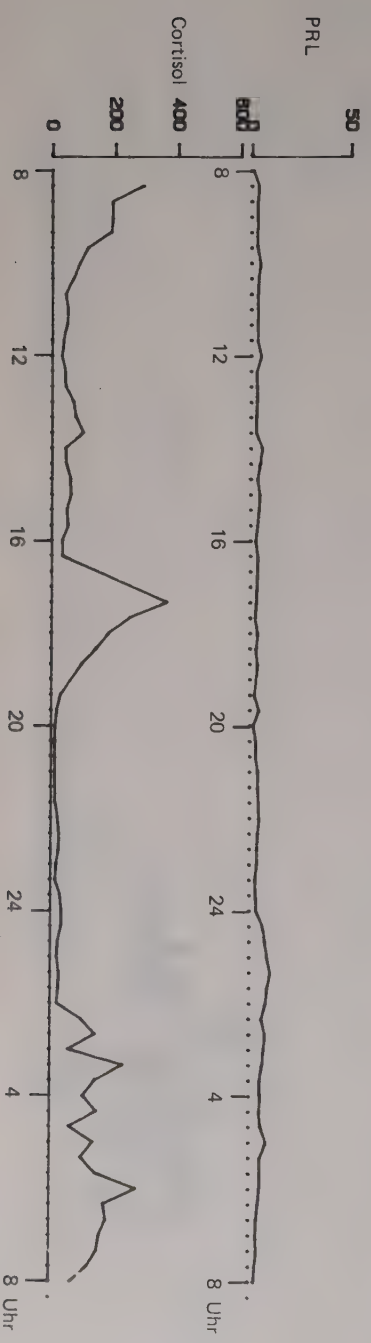
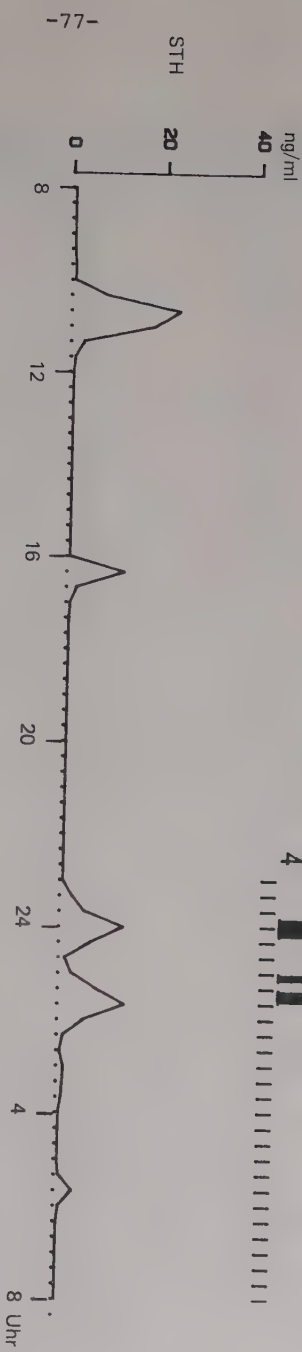
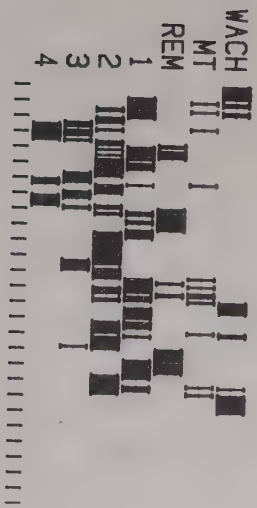
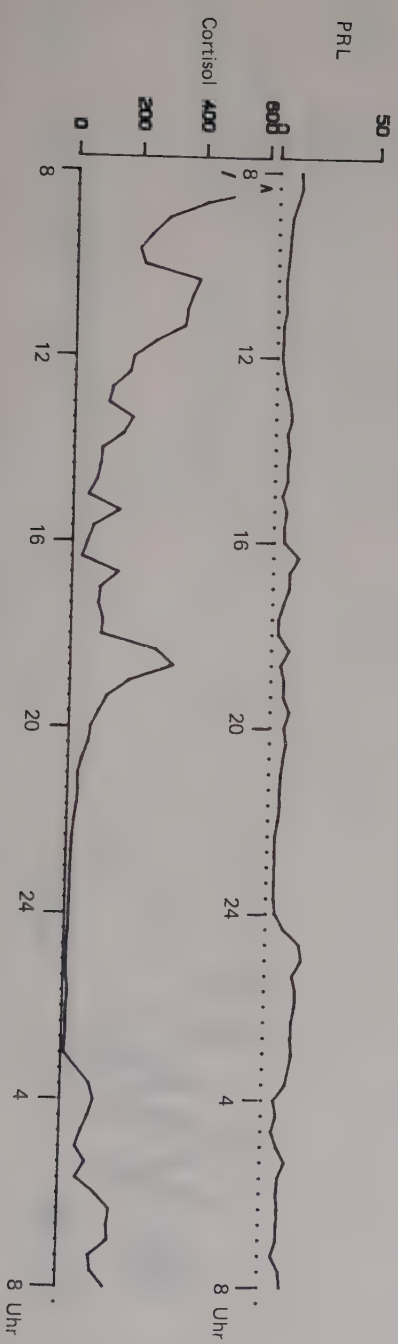


Abb. 22

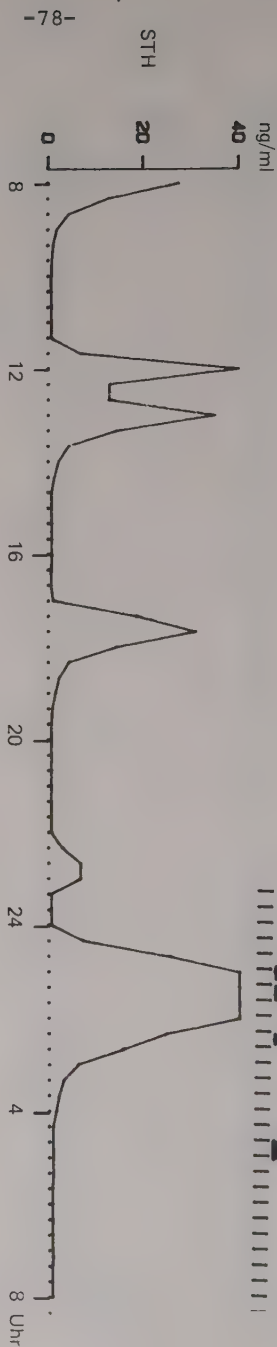
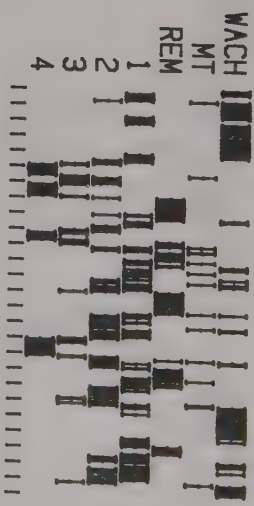


-77-

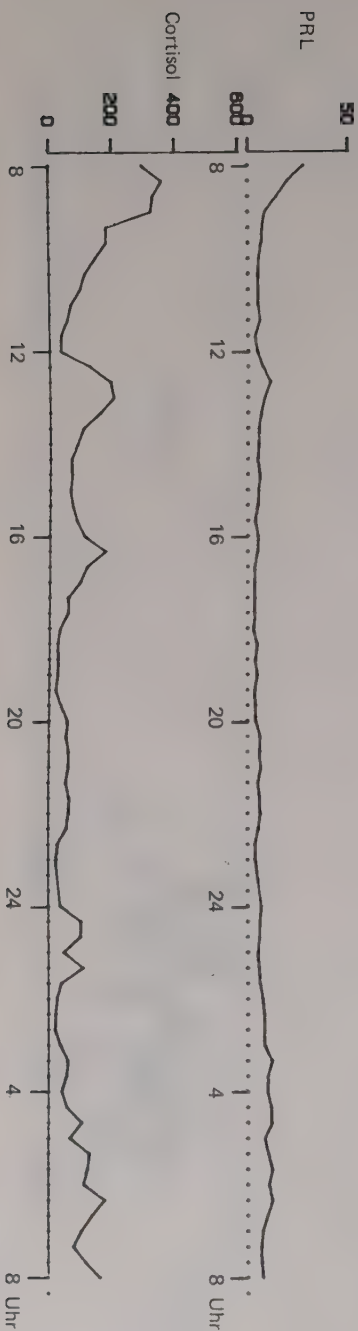


Kontrollperson 8, ♂, 18 J

Abb. 23

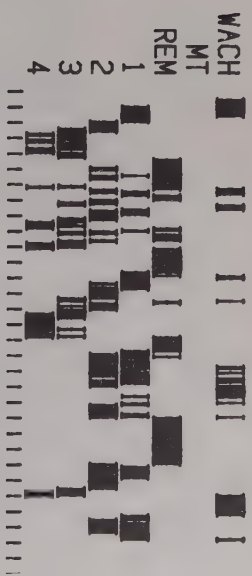


-78-

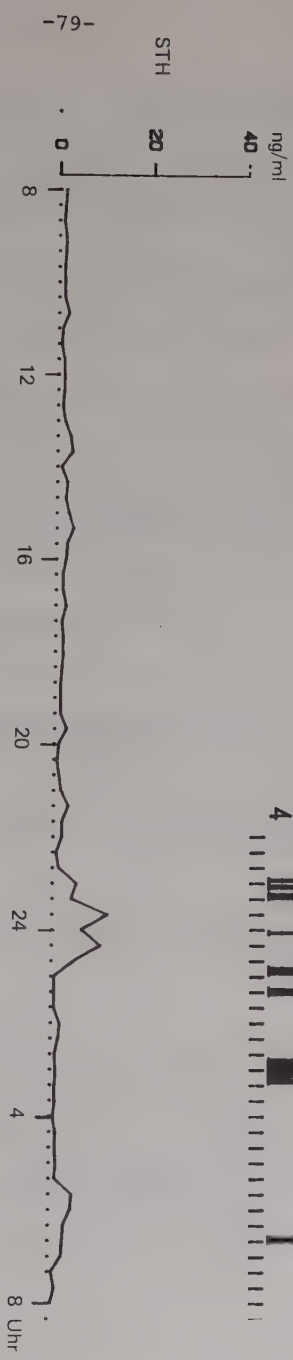


Kontrollperson 9, ♂, 32 J

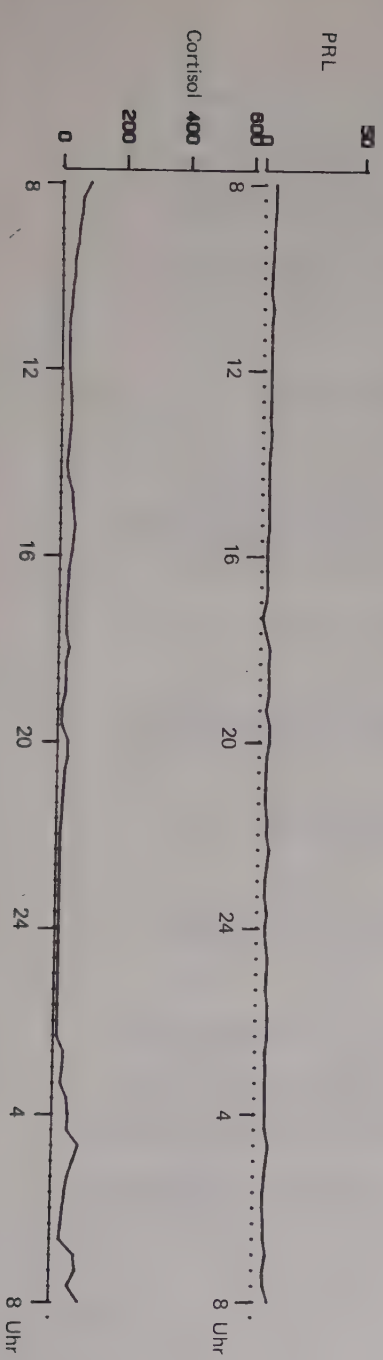
Abb. 24



-80-



-79-



8. LITERATURVERZEICHNIS

- 1.) D'Agata, R., Vigneri, R., Polosa, P.:
Chronobiological study on growth hormone
secretion in man: Its relation to sleep-
wake cycles and to increasing age. In:
Scheving, L.E., Halberg, F., Pauly, J.E.
(eds.). Chronobiology 81-87 (1974)
- 2.) Alford, F.P., Baker, H.W.G., Burger, H.G.,
de Kretser, D.M., Hudson, B., Johns, M.W.,
Masterton, J.P., Patel, Y.C., Rennie, G.C.:
Temporal patterns of integrated plasma
hormone levels during sleep and wakefulness.
I. Thyroid-stimulating hormone, growth hor-
mone and cortisol.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 37, 841-847 (1973)
- 3.) Aschoff, J.:
Circadian Rhythms: General features and endo-
crinological aspects. In: Krieger, D.T. (Ed.)
Endocrine Rhythms.
Raven Press, New York, 1-61 (1979)
- 4.) Aschoff, J.:
Circadiane Rhythmen im endokrinen System.
Klin.Wschr. 56, 425-435 (1978)
- 5.) Bazarre, T.L., Johanson, A.J., Huseman, C.A.,
Varma, M.M., Blizzard, R.M.:
Human growth hormone changes with age. In:
Pecile, A., Müller, E.E. (Eds.): Growth hormone
and related peptides.
Excerpta Medica, Amsterdam.Int.Congr.Series no.
381, 261-270 (1976)

- 6.) Brown, G.M., Reichlin, S.:
Psychologic and neural regulation of growth-hormone-secretion.
Psychosom.Med. 34, 45-61 (1972)
- 7.) Brown, G.M., Seggie, J.A., Chambers, J.W.,
Ettigi, P.G.:
Psychoendocrinology and growth hormone:
a review.
Psychoneuroendocrinol 3, 131-153 (1978)
- 8.) Buckler, J.M.H.:
Spontaneous variations in serum growth
hormone levels.
Acta Endocr. (Kbh.) 65, 342-351 (1970)
- 9.) Butenuth, J., Kubicki, ST.:
Klinisch-elektroenzephalographische Schlaf-
beobachtungen im apallischen Syndrom.
Z.EEG-EMG 6, 185-188 (1975)
- 10.) Carbonell, J., Carrascosa, R., Dierssen, G.,
Obrador, S., Oliveros, J., Sevillano, M.:
Some electrophysiological observations in a
case of deep coma secondary to cardiac arrest.
Electroencephal.clin.Neurophysiol. 15, 520-525
(1963)
- 11.) Van Cauter, E., Desir, D., Refetoff, S.,
Spire, J.P., Noel, P., L'Hermite, M.,
Robyn, C., Copinschi, G.:
The relationship between episodic variations of
plasma prolactin and REM-non-REM cyclicity is an
artefact.
J.clin.Endocrinol, Metab, 54, 1, 70-75 (1982)

- 12.) Dalle Ore, G., Gerstenbrand, F., Lücking, C.,
Peters, G., Peters, U.H.:
The apallic syndrome.
Monogr.Gesgeb.Psychiatrie 14, 160-163 (1977)
- 13.) Daughaday, W.H.:
The adenohypophysis: Growth hormone. In:
Textbook of Endocrinology.
Williams R.H. (Ed.) 50-55 (1974)
- 14.) Dickerman, E., Dickerman, S., Meites, J.:
Influence of age, sex and estrous cycle on
pituitary and plasma GH levels in rats. In:
Pecile, A., Müller, E.E.: Growth and growth
hormone.
Excerpta Medica, Amsterdam. Int.Congr, Series no.
244, 252-260 (1972)
- 15.) Dolce, G., Fromm, H.:
Sleep EEG investigations in the apallic syndrome.
Excerpta Medica Amsterdam. Int.Congr. Series no.
139, 104 (1967)
- 16.) Dunn, J.D., Arimura, A., Scheving, L.A.:
Effect of stress on circadian periodicity in
serum LH and prolactin concentration.
Endocrinology 90, 29-33 (1972)
- 17.) Duus, P.:
Neurologisch topische Diagnostik.
Stuttgart (1980)
- 18.) Ehle, A.L., Mason, J.W., Pennington, L.L.:
Plasma growth hormone and cortisol changes
following limbic stimulation in conscious monkeys.
Neuroendocrinology 23, 52-60 (1977)

- 19.) Evans, J.I., Glass, D., Daly, J.R., Mc Lean, A.W.:
The effect of Zn-tetracosactin on GH release
during sleep.
J.clin.Endocr. 36, 36-41 (1973)
- 20.) Faiman, C., Winter, J.S.D.:
Diurnal cycles in plasma FSH, testosterone and
cortisol in men.
J.clin.Endocrinol.Metab. 33, 181-193 (1971)
- 21.) Finkelstein, J.W., Roffwarg, H.P., Boyar, R.M.,
Kream, J., Hellman, L.:
Age-related change in the twenty-four-hour
spontaneous secretion of growth hormone.
J.clin.Endocrinol.Metab. 35, 665-670 (1972)
- 22.) Frantz, A.G.:
Rhythms in prolactin secretion. In:
Krieger, D.T. (Ed.): Endocrine Rhythms.
New York, 175-186 (1979)
- 23.) Frantz, A.G., Kleinberg, D.L., Noel, G.L.:
Studies on PRL in man.
Rec.Progr. in Horm. Research 28, 527-573 (1972)
- 24.) Frohman, L.A., Bernardis, L.L., Burek, L.,
Maran, J.W., Dhariwal, A.P.S.:
Hypothalamic control of growth hormone secretion
in the rat. In: Pecile, A., Müller, E.E.: Growth
and growth hormone.
Excerpta Medica Amsterdam. Int.Congr.Series no.
244, 271-282 (1972)
- 25.) Gerstenbrand, F.:
Das traumatische apallische Syndrom.
Wien (1967)

- 26.) Gerstenbrand, F., Hoff, H.:
Zur Problematik der Rehabilitation des
schweren Schädel-Hirn-Traumas.
Wien.klin.Wschr. 75, 622-626 (1963)
- 27.) Gerstenbrand, F., Jellinger, K., Pateisky, K.:
Zur Rehabilitation des apallischen Syndroms
nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma.
Wien.Z.Nervenheilkunde 21, 177-185 (1963)
- 28.) Glick, S.M., Roth, J., Yalow, R.S., Berson, S.A.:
Immunoassay of human GH in plasma.
Nature 199, 784-787 (1963)
- 29.) Greenwood, F.C., Landon, J.:
Growth hormone secretion in response to
stress in man.
Nature 210, 540-541 (1966)
- 30.) Halasz, B.:
The role of the hypothalamic hypophysiotropic
area in the control of growth hormone secretion.
In: Pecile, A., Müller, E.E.: Growth and growth
hormone.
Excerpta Medica, Int.Congr. Series no.158, 204-210
(1968)
- 31.) Halasz, B., Schalch, D.S., Garski, R.A.:
Growth hormone secretion in young rats after
partial or total interruption of neural
afferents to the medial basal hypothalamus.
Endocrinol. 89, 198-203 (1971)

- 32.) Halberg, F., Frank, G., Herner, R.,
Matthews, J., Baker, H., Graven, H., Melby, J.:
The adrenal cycle in men on different schedules
of motor and mental activity.
Experientia 17, 282 (1961)
- 33.) Helge, H., Weber, B., Quabbe, H.J.:
Growth-hormone release and venepuncture.
Lancet I, 204 (1969)
- 34.) Hellman, L., Nakada, F., Curti, J., Weitzman, E.,
Kream, J., Roffwarg, H., Ellman, S.,
Fukushima, D., Gallagher, T.:
Cortisol is secreted episodically by normal man.
J.clin.Endocrinol. 30, 411-422 (1970)
- 35.) Honda, Y., Takahashi, K., Takahashi, S., Azumi, K.,
Irie, M., Sakuma, M., Tsushima, T., Shizume, K.:
Growth hormone secretion during nocturnal sleep
in normal subjects.
J.clin.Endocrinol. 29, 20-29 (1969)
- 36.) Hughes, J.R., Cayaffa, J., Leestma, J.,
Mizuma, Y.:
Alternating "waking" and "sleep" EEG patterns
in a deeply comatose patient.
Clin.Electroencephal. 3, 86-93 (1972)
- 37.) Hunter, W.M., Friend, J.A.R., Strong, J.A.:
The diurnal pattern of plasma growth hormone
concentration in adults.
J.Endocrinol. 34, 139-146 (1966)
- 38.) Hwang, P., Guyda, H., Friesen, H.:
A RIA for human PRL.
Proc.Natl.Acd.Sci. USA 68, 1902-1906 (1971)

- 39.) Jellinger, K.:
Protrahierte Formen der posttraumatischen
Encephalopathie.
Beitrag z. gerichtl. Medizin 23, 65-118 (1965)
- 40.) Jellinger, K.:
Häufigkeit und Pathogenese zentraler Hirn-
läsionen nach stumpfer Gewalteinwirkung auf
den Schädel.
Wien. Z. Nervenheilkunde 25, 223-248 (1967)
- 41.) Jellinger K., Gerstenbrand, F., Pateisky, K.:
Die protrahierte Form der posttraumatischen
Encephalopathie. Klinisch-morphologische Be-
funde nach schwerem gedeckten Schädel-Hirn-
trauma mit langer Überlebensdauer.
Nervenarzt 34, 145-159 (1963)
- 42.) Kaemmerer, E., Dolce, G.:
Zur Kenntnis des sogenannten apallischen
Syndroms.
Münchener med. Wschr. 108, 263-265 (1966)
- 43.) Kretschmer, E.:
Das apallische Syndrom.
Z. Neurol. 169, 576-579 (1940)
- 44.) Krey, L.C., Lu, K.H., Butler, W.R., Hotchkiss,
J., Piva, F., Knobil, E.:
Surgical disconnection of the medial basal hypo-
thalamus and pituitary function in the rhesus
monkey, II GH and cortisol secretion.
Endocrinology 96, 1088-1093 (1975)

- 45.) Krieger, D.T.:
Rhythms in CRF, ACTH and corticosteroids.
In: Krieger, D.T.: Endocrine rhythms.
New York, 123-142 (1979)
- 46.) Krieger, D.T., Albin, J., Paget, S., Glick, S.M.:
Failure of suppression of nocturnal GH rise
by acute corticosteroid administration.
Horm.Metab.Res. 4, 463-466 (1973)
- 47.) Krulich, L., Illner, P., Fawcett, C.P.,
Quijada, M., McCann, S.M.:
Dual hypothalamic regulation of growth hormone
secretion. In: Pecile, A., Müller, E.E.:
Growth and growth hormone.
Excerpta Medica, Int.Congr.Series no. 244,
306-316 (1972)
- 48.) Kubicki, S., Freund, G.:
Synchronisierte Tiefschlafphasen im Koma als
Ausdruck einer residualen Schlafzyklik. In:
Schiffter, R.: Zentralvegetative Regulation
und Syndrome.
Berlin, 110-118 (1980)
- 49.) Kubicki, S., Haas, J.:
Elektro-klinische Korrelationen bei Komata
unterschiedlicher Genese.
Act.neurol. 2, 103-112 (1975)
- 50.) Kubicki, S., Schoppenhorst, M., Butenuth, J.:
The EEG in sleep and wakefulness in patients
with coma vigil and apallic syndrome.
X.Int.Congr.Neurol.Barcelona (1973)

- 51.) Van der Laan, W.P., Parker, D.C., Rossman, L.G., van der Laan, E.F.:
Implications of growth hormone release in sleep.
Metabolism 19, 891-897 (1970)
- 52.) Leonhard, K.:
The apallic syndrome.
8th Int.Congr.Neurol.Int.Congr.Series no. 94,
Excerpta Medica, E 9 (1965)
- 53.) Laisi, U., Leisti, S., Leppäluoto, J., Lumio, J., Patanen, J., Virkkunen, P.:
Growth hormone and cortisol secretion in man.
Acta physiol.scand. 89, 192-197 (1973)
- 54.) Martin, J.B.:
Neural regulation of growth hormone secretion.
New Eng.J.Med. 288, 1384-1393 (1973)
- 55.) Martin, J.B.:
The role of hypothalamic and extrahypothalamic structures in the control of growth hormone secretion. In: Raiti, S.: Advances in human growth hormone research.
DHEW Publication No. (NIH) 74-612, 223-249 (1974)
- 56.) Martin, J.B., Renaud, L.P., Brazeau, Jr.P.:
Pulsatile growth hormone secretion: suppression by hypothalamic ventromedial lesions and by long acting somatostatin.
Science 186, 538-540 (1974)

- 57.) Moore, R.Y.:
The anatomy of central neural mechanisms
regulating endocrine rhythms. In: Krieger, D.T.:
Endocrine rhythms.
New York 63-87 (1979)
- 58.: Müller. E.E.:
The nervous control of human growth hormone
release. In: Raiti, S.: Advances in human
growth hormone research.
DHEW Publications Nr.(NIH) 74-612,192-217 (1974)
- 59.) Müller, E.E., Arimura, A.:
GH releasing activity in the hypothalamus and
plasma of rats subjected to stress.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 125,874-878 (1967)
- 60.) Müller, E.E., Giustina, G., Miedico, D.,
Pecile, A., Cocchi, D., King, F.W.:
Circadian pattern of bioassayable and radioimmu-
noassayable growth hormone in the pituitary of
female rats.
Proc.Soc.Exp.Biol. 135, 934-939 (1970)
- 61.) Nocke-Finck, L., v. Burgsdorff, H.H., Wassmann, H.,
Breuer, H.:
Growth hormone and cortisol in plasma of patients
with traumatic apallic syndrome.
Acta endocrinol.Suppl.215.23.Symposion Deutsche
Gesellschaft für Endokrinologie Ulm, Vol. 87,
22-25 (1978)
- 62.) Nokin, J., Vekemans, M., L'Hermite, M., Robyn, C.:
Circadian periodicity of serum prolactin concen-
tration in man.
Brit.Med.J. 3, 561-562 (1972)

- 63.) Okuyama, H., Endo, M., Ohera, Y., Takase, S.,
Itahara, K.:
Circadian rhythm of the plasma cortisol level
in cases of prolonged coma.
Tohoku J.Exp.Med. 123, 33-47 (1977)
- 64.) Othmer, E., Mendelson, W.B., Levine, W.R.,
Malarkey, W.B., Daughaday, W.H.:
Sleep related growth hormone secretion and
morning naps.
Steroids Lipids Res. 5, 380-386 (1974)
- 65.) Parker, D.C., Rossman, L.G., Kripke, D.F.,
Gibson, W., Wilson, K.:
Rhythmicities in human growth hormone concentra-
tion in plasma.In: Krieger, D.T.: Endocrine
rhythms.
New York, 143-173 (1979)
- 66.) Parker, D.C., Rossman, L.G., van der Laan, E.F.:
Relation of sleep-entrained human prolactin
to REM-non-REM cycles.
J.clin.Endocrin.38 646-651 (1974)
- 67.) Parker, D.C., Rossman, L.G., van der Laan, E.F.:
Sleep-related, nyctohemeral and briefly episodic
variation in human plasma prolactin concentrations.
J.clin.Endocrin. 36, 1119-1124 (1973)
- 68.) Parker, D.C., Sassin, J.F., Mace, J.W.,
Gotlin, R.W., Rossman, L.G.:
Human growth hormone release during sleep:
electroencephalographic correlation.
J.clin.Endocrin. 29, 871-874 (1969)

- 69.) Pecile, A., Müller, E.E., Felici, M., Netti, C.:
Nervous system participation in growth hormone
release from anterior pituitary gland. In:
Pecile, A., Müller, E.E.: Growth and growth
hormone.
Exerpta Medica, Int.Congr.Series no. 244,
261-270 (1972)
- 70.) Pentelenyi, T., Kammerer, L., Stützel, M.,
Peter, F.:
Alterations in the basal blood sugar level,
serum insulin, cortisol and growth hormone
levels in the brain injured patients.
J.Neurol.Sci. 22, 35-41 (1978)
- 71.) Polleri, A., Barreca, T., Cicchetti, V.,
Gianrossi, R., Masturzo, P., Rolandi, E.:
The 24-h pattern of human prolactin in serum.
Chronobiologia 3, 27-33 (1976)
- 72.) Quabbe, H.J.:
Chronobiology of GH secretion.
Chronobiologia 4, 214-246 (1977)
- 73.) Quabbe, H.J.:
Radioimmunologische Bestimmung von STH in
menschlichem Plasma.
Z.klin.Chemie 7, 259-268 (1969)
- 74.) Quabbe, H.J., Gregor, M., Bumke-Vogt, Ch.,
Eckhoff, A., Witt, I.:
Twenty-four-hour pattern of growth hormone
secretion in the rhesus monkey: Studies including
alterations of the sleep/wake and sleep stages
cycles.
Endocrinology 109, 513-522 (1981)

- 75.) Quabbe, H.J., Helge, H., Kubicki, S.:
Nocturnal growth hormone secretion.
Correlation with sleeping EEG in adults
and pattern in children and adolescents
with non-pituitary dwarfism, overgrowth
and with obesity.
Acta Endocrinol. 67, 767-783 (1971)
- 76.) Quabbe, H.J., Schilling, E., Helge, H.:
Pattern of growth hormone secretion during
a 24-hour fast in normal adults.
J.clin.Endocrinol.Metab. 26, 10; 1173-1177
(1966)
- 77.) Ratge, D., Knoll, E., Diener, U., Hadjidimos,
A., Wisser, H.:
Circadian rhythm of catecholamines, cortisol
and prolactin is altered in patients with
apallic syndrome in comparison with normal
volunteers.
Acta Endocrinol. 101, 428-435 (1982)
- 78.) Robyn, C., Delvoye, P., Nokin, J., Vekemans, M.,
Badawi, M., Perez-Lopez, F.R., L'Hermite, M.:
Prolactin and human reproduction. In:
Pasteels, J.L., Robyn, C.:
Human prolactin.
Excerpta Medica, 167-188 (1973)
- 79.) Rose, R.M., Kreuz, L.E., Holaday, J.W., Sulak,
K.J., Johnson, C.E.:
Diurnal variation of plasma testosterone and
cortisol.
J.Endocrinol. 54, 177-178 (1972)

- 80.) Sack, J., Sazbon, L., Lunefeld, B., Najenson, Th.:
Hypothalamic pituitary function in patients
with prolonged coma.
J.clin.Endocrinol.Metab. 56, 3; 635-638 (1983)
- 81.) Sassin, J.F., Frantz, A.G., Kapen, S.,
Weitzman, E.D.:
The nocturnal rise of human prolactin is
dependent on sleep.
J.clin.Endocrinol. 37, 436-440 (1973)
- 82.) Sassin, J.F., Frantz, A.G., Weitzman, E.D.,
Kapun, S.:
Human prolactin: 24-h pattern with increased
release during sleep.
Science 177, 1205-1207 (1972)
- 83.) Sassin, J.F., Parker, D.C., Mace, J.W.,
Gotlin, R.W., Johnson, L.C., Rossman, L.G.:
Human growth hormone release: relation to
slow-wave sleep and sleep-waking cycles.
Science 165, 513-515 (1969)
- 84.) Scharfetter, Ch., Scharfetter, F.:
Über das apallische Syndrom.
Deutsche Med.Wschr. 44, 2131-2133 (1968)
- 85.) Seggie, J., Brown, G.M.:
Coping with stress: parallelism between the
effects of septal lesions on growth hormone
and corticosterone levels.
Biol.Psychiat. 11, 583-587 (1976)

- 86.) Takahashi, Y., Kipnis, D.M., Daughaday, W.M.:
Growth hormone secretion during sleep.
J.clin.Invest. 47, 2079-2090 (1968)
- 87.) Weitzman, E.D., Boyar, R.M., Kapen, S.,
Hellman, L.:
The relationship of sleep and sleep stages
to neuroendocrine secretion and biological
rhythms in man.
Rec.Prog. in Hormone Res.31,399-441 (1975)
- 88.) Weitzman, E.D., Fukushima, D., Nogeire, Ch.,
Roffwarg, H., Callagher, T.F., Hellman, L.:
Twenty-four-hour pattern of the episodic
secretion of cortisol in normal subjects.
J.clin.Endocrinol. Metab. 33, 14-22 (1971)

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. H. J. Quabbe danke ich für die Vergabe des Dissertationsthemas und die Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Danken möchte ich auch Frau M. Rösick und Frau S. Keller für die freundliche Unterstützung bei der Laborarbeit.

Herr Dr. med. H.-P. Vogel hat die Auswertung der Elektroencephalogramme übernommen. Hierfür und für seine stete Bereitschaft zur Diskussion und Förderung der Arbeit gilt mein Dank an ihn.

Mein besonderer Dank für tatkräftige Hilfe gilt allen Ärzten und Schwestern der an der Untersuchung beteiligten Unfallkliniken. Dies waren im einzelnen:

Neurochirurgische Abteilung des Universitätsklinikum
Charlottenburg der Freien Universität Berlin,
Leiter Prof.Dr.med. E. Kazner,

Neurochirurgische Abteilung des Krankenhauses
Neukölln, Leiter Prof.Dr.med. H. Wenker,

Abteilung für Anaesthesie im Krankenhaus Am Urban,
Leiter Prof.Dr.med. U. Henneberg,

I. Innere Abteilung des Humboldt-Krankenhauses,
örtlicher Bereich Tegel-Süd, Leiter Dr. med. D.Wauer,

Neurochirurgische Abteilung des Universitätsklinikum
Steglitz der Freien Universität Berlin,
Leiter Prof. Dr. med. M. Brock.

Lebenslauf

Am 12. April 1955 wurde ich, Martin K r o l l, als drittes Kind des Textilkaufmannes Georg Kroll und seiner Ehefrau Doris, geb.Uhlmann in Wuppertal geboren.

Im April 1961 wurde ich in die katholische Volksschule Reichsgrafenstraße in Wuppertal eingeschult. Von dort wechselte ich 1965 auf das humanistische Wilhelm-Dörpfeld-Gymnasium Wuppertal, wo ich im Mai 1973 mein Abitur ablegte.

Nach Tätigkeiten im Hygienisch-Bakteriologischen Institut des Klinikums Barmen und als Krankenpflegeschüler im Klinikum Barmen nahm ich im Sommersemester 1975 das Studium der katholischen Theologie an der Westfälischen Wilhelms Universität in Münster auf. Vom Juni 1976 an studierte ich Humanmedizin an der Freien Universität Berlin, wo ich am 14.4.1982 die ärztliche Prüfung ablegte.

Seit Mai 1982 bin ich als wissenschaftlicher Assistent in der Kinderklinik der Freien Universität Berlin, Kaiserin Auguste Viktoria-Haus, beschäftigt.

